

⑤① Int. Cl. 3 = Int. Cl. 2

Int. Cl. 2:

**C 07 D 243/00**

C 07 D 291/04

A 61 K 31/55

①⑨ **BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND**

**DEUTSCHES**



**PATENTAMT**

**Behördeneigentum**

**DE 29 40 483 A 1**

①①

# **Offenlegungsschrift**

**29 40 483**

②①

Aktenzeichen:

**P 29 40 483.9**

②②

Anmeldetag:

**5. 10. 79**

④③

Offenlegungstag:

**30. 4. 80**

③①

Unionspriorität:

②② ④③ ③①

**19. 10. 78 Ungarn GO-1426**

⑤④

Bezeichnung:

**5H-2,3-Benzodiazepinderivate, Verfahren zur Herstellung derselben und diese enthaltende Arzneimittel**

⑦①

Anmelder:

**Egyt Gyogyszervegyeszeti Gyar, Budapest**

⑦④

Vertreter:

**Beszedes, S. G., Dipl.-Chem. Dr., Pat.-Anw., 8060 Dachau**

⑦②

Erfinder:

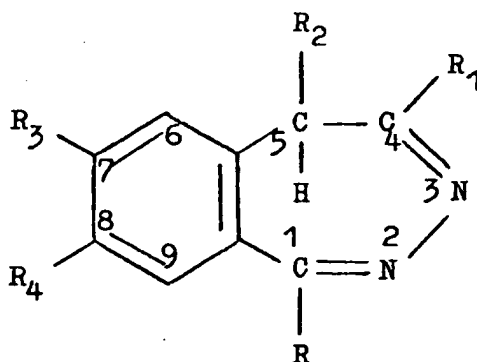
**Körösi, Jenő, Dr.; Lang, Tibor, Dr.; Szekely, Jozsef, Dr.;  
Andrasi, Ferenc, Dr.; Zolyomi, Gabor, Dr.; Borsy, Jozsef, Dr.;  
Goldschmidt geb. Horvath, Katalin; Budapest; Hamori, Tamas, Maklar;  
Szabo geb. Czibula, Gabriella; Meszaros geb. Dunai Kovacs, Zsuzsa;  
Miglecz, Erzesebet; Budapest (Ungarn)**

**DE 29 40 483 A 1**

Patentansprüche

1.)

5H-2,3-Benzodiazepinderivate der allgemeinen Formel



I ,

worin

R

für Wasserstoff, einen Alkylrest mit 1 bis 5 Kohlenstoffatomen, eine Aminogruppe, einen Dialkylaminoalkylrest mit 1 bis 5 Kohlenstoffatomen in jedem Alkylteil, einen Alkylaminorest mit 1 bis 5 Kohlenstoffatomen, einen Dialkylaminorest mit 1 bis 5 Kohlenstoffatomen in jedem Alkylteil, einen, gegebenenfalls durch 1 bis 3 Halogenatome, Hydroxygruppen, Acyloxyreste, Methyl-

reste, Trifluormethylreste, Nitrogruppen, Aminogruppen, Methylendioxyreste, Alkoxyreste mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen und/oder, gegebenenfalls durch 1 oder mehr Halogenatome substituierte, Aralkoxyreste substituierten, Arylrest, einen Styrylrest oder einen Phenylalkylrest mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen im Alkylteil oder einen 1 oder 2 Stickstoff-, Sauerstoff- und/oder Schwefelatome aufweisenden heterocyclischen Rest steht,

R<sub>1</sub>

Wasserstoff, einen Alkylrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, einen Hydroxymethylrest, einen Formylrest, eine Carboxylgruppe, einen Carbalkoxyrest, einen, gegebenenfalls durch 1 bis 3 Halogenatome, Hydroxygruppen, Acyloxyreste, Methylreste, Trifluormethylreste, Nitrogruppen, Aminogruppen, Methylendioxyreste, Alkoxyreste mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen und/oder, gegebenenfalls durch 1 oder mehr Halogenatome substituierte, Aralkoxyreste substituierten, Arylrest oder einen heterocyclischen Rest, bedeutet,

$R_2$  Wasserstoff, einen, gegebenenfalls durch 1 bis 3 Halogenatome, Hydroxygruppen, Acyloxyreste, Methylreste, Trifluormethylreste, Nitrogruppen, Aminogruppen, Methylendioxyreste, Alkoxyreste mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen und/oder, gegebenenfalls durch 1 oder mehr Halogenatome substituierte, Aralkoxyreste substituierten, Arylrest, einen Alkylrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, einen Dialkylaminoalkylrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen in jedem Alkylteil, einen Alkylaminorest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen oder einen Dialkylaminorest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen in jedem Alkylteil darstellt und

$R_3$  und  $R_4$  zusammen einen Methylendioxyrest oder einen Kohlensäurerest darstellen

oder

$R_3$  und  $R_4$  unabhängig voneinander für Wasserstoff, Halogen, Nitrogruppen, Aminogruppen, Hydroxygruppen, Acyloxyreste, Alkylreste mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen, gegebenenfalls durch 1 beziehungsweise je 1 Dialkylaminorest mit

1 bis 4 Kohlenstoffatomen in jedem Alkylteil oder 1 beziehungsweise je 1 Carbalkoxyrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen im Alkoxyteil substituierte, Alkoxyreste mit 1 bis 5 Kohlenstoffatomen, Dialkylaminoalkylreste beziehungsweise, gegebenenfalls durch 1 oder mehr Halogenatome substituierte, Aralkoxyreste stehen,

mit der weiteren Maßgabe, daß,

im Falle daß

R für einen 3,4-Dimethoxyphenylrest steht,

R<sub>1</sub> einen Methylrest bedeutet und

R<sub>2</sub> einen Äthylrest darstellt,

mindestens 1 von R<sub>3</sub> und R<sub>4</sub> von einem Methoxyrest verschieden ist,

sowie ihre Säureadditionssalze.

- 2.) 5H-2,3-Benzodiazepinderivate nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß der Alkylrest beziehungsweise die Alkylreste, für den beziehungsweise die R und/oder R<sub>1</sub> und/oder R<sub>2</sub> und/oder R<sub>3</sub> und/oder R<sub>4</sub> stehen kann beziehungsweise können, ein solcher beziehungsweise solche mit 1 oder 2 Kohlenstoffatomen ist beziehungsweise sind.
- 3.) 5H-2,3-Benzodiazepinderivate nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß der Alkylteil beziehungsweise die Alkylteile des beziehungsweise der Dialkylaminoalkylreste[s], Alkylaminoreste[s] und/oder Dialkylaminoreste[s], für den beziehungsweise die R und/oder R<sub>2</sub> stehen kann beziehungsweise können, und/oder des beziehungsweise der Dialkylaminoreste[s], durch welchen beziehungsweise welche der Alkoxyrest beziehungsweise die Alkoxyreste, für den beziehungsweise die R<sub>3</sub> und/oder R<sub>4</sub> stehen kann beziehungsweise können, substituiert sein kann beziehungsweise können, ein solcher beziehungsweise solche mit 1 oder 2 Kohlenstoffatomen ist beziehungsweise sind.
- 4.) 5H-2,3-Benzodiazepinderivate nach Anspruch 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß die Alkylteile des beziehungsweise der Dialkylaminoalkylreste[s], für den beziehungsweise die R<sub>3</sub> und/oder R<sub>4</sub> stehen kann beziehungsweise können, solche mit

1 bis 4, insbesondere 1 oder 2, Kohlenstoffatomen sind.

- 5.) 5H-2,3-Benzodiazepinderivate nach Anspruch 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, daß der Alkoxyrest beziehungsweise die Alkoxyreste, für den beziehungsweise die  $R_3$  und/oder  $R_4$  stehen kann beziehungsweise können und/oder durch welchen beziehungsweise welche der Arylrest beziehungsweise die Arylreste, für den beziehungsweise die  $R$ ,  $R_1$  und/oder  $R_2$  stehen kann beziehungsweise können, substituiert sein kann beziehungsweise können, ein solcher beziehungsweise solche mit 1 oder 2 Kohlenstoffatomen ist beziehungsweise sind.
- 6.) 5H-2,3-Benzodiazepinderivate nach Anspruch 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, daß der Arylrest beziehungsweise die Arylreste, für den beziehungsweise die  $R$ ,  $R_1$  und/oder  $R_2$  stehen kann beziehungsweise können, ein Phenylrest ist beziehungsweise Phenylreste sind.
- 7.) 5H-2,3-Benzodiazepinderivate nach Anspruch 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, daß der Aralkoxyrest beziehungsweise die Aralkoxyreste, für den beziehungsweise die  $R_3$  und/oder  $R_4$  stehen kann beziehungsweise können und/oder durch welchen beziehungsweise welche der Arylrest

beziehungsweise die Arylreste, für den beziehungsweise die  $R$ ,  $R_1$  und/oder  $R_2$  stehen kann beziehungsweise können, substituiert sein kann beziehungsweise können, ein Phenylalkoxyrest ist beziehungsweise Phenylalkoxyreste sind.

- 8.) 5H-2,3-Benzodiazepinderivate nach Anspruch 1 bis 7, dadurch gekennzeichnet, daß der Aralkoxyrest beziehungsweise die Aralkoxyreste, für den beziehungsweise die  $R_3$  und/oder  $R_4$  stehen kann beziehungsweise können und/oder durch welchen beziehungsweise welche der Arylrest beziehungsweise die Arylreste, für den beziehungsweise die  $R$ ,  $R_1$  und/oder  $R_2$  stehen kann beziehungsweise können, substituiert sein kann beziehungsweise können, ein solcher beziehungsweise solche mit 1 bis 4, insbesondere 1 oder 2, Kohlenstoffatomen im Alkoxyteil ist beziehungsweise sind.
- 9.) 5H-2,3-Benzodiazepinderivate nach Anspruch 1 bis 8, dadurch gekennzeichnet, daß der Acyloxyrest beziehungsweise die Acyloxyreste, für den beziehungsweise die  $R_3$  und/oder  $R_4$  stehen kann beziehungsweise können und/oder durch welchen beziehungsweise welche der Arylrest beziehungsweise die Arylreste, für den beziehungsweise die  $R$ ,  $R_1$  und/oder  $R_2$  stehen kann beziehungsweise können, substituiert sein kann beziehungsweise können, ein solcher beziehungsweise solche mit 2 oder 3 Kohlenstoffatomen ist beziehungsweise sind.

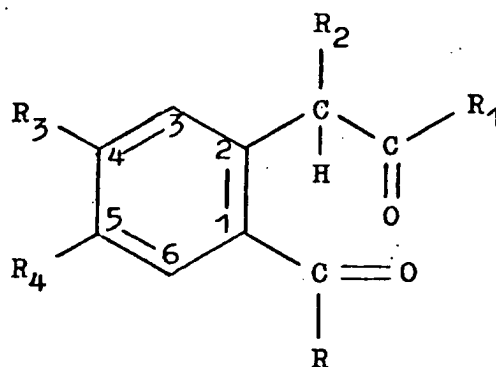


- 10.) 5H-2,3-Benzodiazepinderivate nach Anspruch 1 bis 9, dadurch gekennzeichnet, daß der Carbalkoxyrest, für den  $R_1$  stehen kann, ein solcher mit 1 bis 4, insbesondere 1 oder 2, Kohlenstoffatomen im Alkoxyteil ist.
- 11.) 5H-2,3-Benzodiazepinderivate nach Anspruch 1 bis 10, dadurch gekennzeichnet, daß das Halogenatom beziehungsweise die Halogenatome, für das beziehungsweise die  $R_3$  und/oder  $R_4$  stehen kann beziehungsweise können und/oder durch welches beziehungsweise welche der Arylrest beziehungsweise die Arylreste, für den beziehungsweise die  $R$ ,  $R_1$  und/oder  $R_2$  stehen kann beziehungsweise können, und/oder der Aralkoxyrest beziehungsweise die Aralkoxyreste, für den beziehungsweise die  $R_3$  und/oder  $R_4$  stehen kann beziehungsweise können, substituiert sein kann beziehungsweise können und/oder durch welches beziehungsweise welche der Aralkoxyrest beziehungsweise die Aralkoxyreste, durch welchen beziehungsweise welche, der Arylrest beziehungsweise die Arylreste, für den beziehungsweise die  $R$ ,  $R_1$  und/oder  $R_2$  stehen kann beziehungsweise können, substituiert sein kann beziehungsweise können, substituiert sein kann beziehungsweise können, ein Chloratom ist beziehungsweise Chloratome sind.

- 12.) 5H-2,3-Benzodiazepinderivate nach Anspruch 1 bis 11, dadurch gekennzeichnet, daß der heterocyclische Rest beziehungsweise die heterocyclischen Reste, für den beziehungsweise die R und/oder R<sub>1</sub> stehen kann beziehungsweise können, [ein] Morpholino-, Piperazino-, N-Methylpiperazino-, Piperidino-, Pyridino-, Pyrrol-, Imidazolyl-, Pyrazolyl-, Pyrimidyl-, Furyl-, Oxazolyl-, Thiazyl- beziehungsweise Pyranylrest(e) ist beziehungsweise sind.
- 13.) 5H-2,3-Benzodiazepinderivate nach Anspruch 1 bis 12, dadurch gekennzeichnet, daß der Carbalkoxyrest beziehungsweise die Carbalkoxyreste, durch welchen beziehungsweise welche der Alkoxyrest beziehungsweise die Alkoxyreste, für den beziehungsweise die R<sub>3</sub> und/oder R<sub>4</sub> stehen kann beziehungsweise können, substituiert sein kann beziehungsweise können, ein solcher beziehungsweise solche mit 1 oder 2 Kohlenstoffatomen im Alkoxyteil ist beziehungsweise sind.
- 14.) 5H-2,3-Benzodiazepinderivate nach Anspruch 1 bis 13, dadurch gekennzeichnet, daß der Phenylalkylrest, für den R stehen kann, ein solcher mit 1 oder 2 Kohlenstoffatomen im Alkylteil ist.

15.) Verfahren zur Herstellung der Verbindungen  
nach Anspruch 1 bis 14, dadurch gekennzeichnet,  
daß man

a) 1,5-Diketone der allgemeinen Formel



II ,

worin R, R<sub>1</sub> , R<sub>2</sub> , R<sub>3</sub> und R<sub>4</sub> wie in  
den Ansprüchen 1 bis 14 festgelegt  
sind, oder

DR. STEPHAN G. BESZÉDES  
PATENTANWALT

ZUGELASSENER VERTRETER  
AUCH BEIM EUROPÄISCHEN PATENTAMT

PROFESSIONAL REPRESENTATIVE ALSO  
BEFORE THE EUROPEAN PATENT OFFICE

8060 DACHAU BEI MÜNCHEN

POSTFACH 1168

2940483

MÜNCHENER STRASSE 80 A

Bundesrepublik Deutschland

TELEFON: DACHAU 4371

Postcheckkonto München (BLZ 700 100 80)

Konto-Nr. 1 368 71

Bankkonto-Nr. 906 370 bei der Kreis- und Stadt-  
sparkasse Dachau-Indersdorf (BLZ 700 515 40)

(VIA Bayerische Landesbank  
Girozentrale, München)

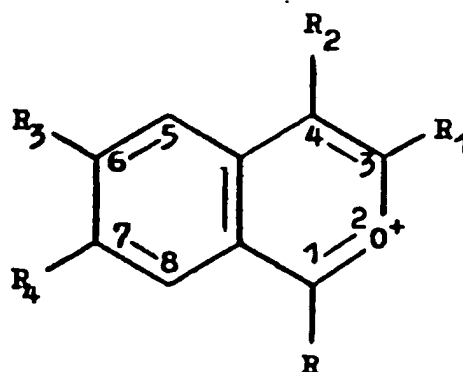
8. November 1979

P 29 40 483.9

P 1 268

- 72 -

- b) 2-Benzopyriliumsalzderivate der allgemeinen Formel



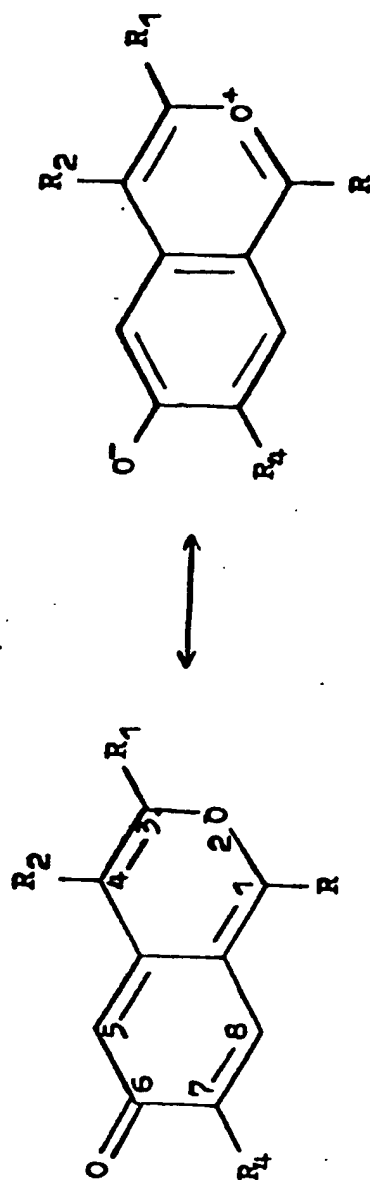
worin R, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> und R<sub>4</sub> wie oben festgelegt sind, und X für ein Chlorid-, Bromid-, Jodid-, Fluoborat-, (Tetrafluoroborat-,) Tetrachloroferrat-, Hexachlorostannat-, Bisulfat-, Dihydrogenphosphat- oder Perchlorat-anion steht, oder

- 73 -

030018/0688

- 77 -

c) 6H-2-Benzopyran-6-enderivate der allgemeinen Formel



worin R, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> und R<sub>4</sub> wie in den Ansprüchen 1 bis 14 festgelegt sind, oder

Es folgen Seiten 74 bis 77 der ursprünglichen Unterlagen vom 5. Oktober 1979

IV .

- 12 -

2940483

nachträglich  
geändert

- 74 -

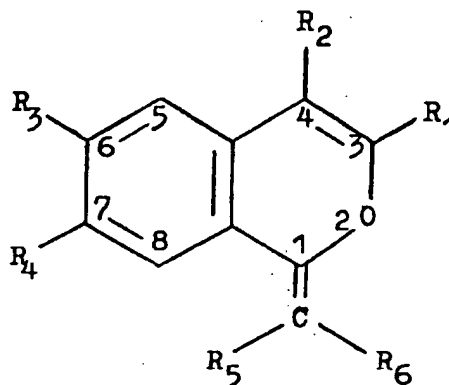
030018/0688

- 13 -

- 14 -

2940483

- d) Isochromenderivate ~~benzochromenderivate~~  
~~Isochromenderivate~~ der allgemeinen  
Formel



worin  $R_1$  ,  $R_2$  ,  $R_3$  und  $R_4$  wie in den  
Ansprüchen 1 bis 14 festgelegt sind und  
 $R_5$  und  $R_6$  unabhängig voneinander für  
Wasserstoff, Alkylreste mit 1 bis 3  
Kohlenstoffatomen oder sonstige beliebige  
der Bedeutungen, die R haben kann, stehen,

mit Hydrazin, Hydrazinhydrat oder, zweckmäßig  
in situ gebildeten, Salzen von Hydrazin mit  
Carbonsäuren mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen in  
1- bis 5-fachen äquimolaren Mengen umgesetzt,  
wobei man, im Falle von 1,5-Diketonen der

allgemeinen Formel II, bei welchen R für einen, gegebenenfalls wie in den Ansprüchen 1, 5, 7, 8, 9 oder 11 festgelegt substituierten, Arylrest oder einen heterocyclischen Rest steht, als Ausgangsstoffen dem Reaktionsgemisch noch Mineralsäuren zusetzt, und gegebenenfalls die erhaltenen 5H-2,3-Benzodiazepinderivate der allgemeinen Formel I durch Alkylieren, Aralkylieren, Acylieren mit gegebenenfalls anschließendem Hydrolysieren, Reduzieren, Oxydieren und/oder Decarboxylieren zu anderen 5H-2,3-Benzodiazepinderivaten der allgemeinen Formel I umsetzt und/oder in an sich bekannter Weise mit Säuren in Salze überführt und/oder gegebenenfalls in an sich bekannter Weise die erhaltenen Salze der 5H-2,3-Benzodiazepinderivate der allgemeinen Formel I in die entsprechenden freien Basen der allgemeinen Formel I oder in andere Salze überführt.

- 16.) Verfahren nach Anspruch 15, dadurch gekennzeichnet, daß man die Umsetzung der Ausgangsverbindungen der allgemeinen Formeln II, III, IV beziehungsweise V mit dem Hydrazin oder Hydrazinhydrat in polaren Lösungsmitteln, insbesondere Wasser, Alkoholen mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, Carbonsäuren mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen, Dioxan, Dimethylformamid oder Pyridin oder Gemischen dieser Lösungsmittel, durchführt.

- 17.) Verfahren nach Anspruch 15 oder 16, dadurch gekennzeichnet, daß man die Umsetzung der Ausgangsverbindungen der allgemeinen Formeln II, III, IV beziehungsweise V mit dem Hydrazin, Hydrazinhydrat beziehungsweise Salzen des Hydrazines mit Carbonsäuren mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen bei Temperaturen von  $-20$  bis  $+120^{\circ}\text{C}$ , insbesondere  $60$  bis  $100^{\circ}\text{C}$ , durchführt.
- 18.) Verfahren nach Anspruch 15 bis 17, dadurch gekennzeichnet, daß man im Falle der Verwendung von 2-Benzopyriliumsalzderivaten der allgemeinen Formel III als Ausgangsverbindungen Alkalihydroxyde, Alkalicarbonat, Alkalibicarbonat oder organische Basen, insbesondere Pyridin oder Triäthylamin, als säurebindende Mittel einsetzt.
- 19.) Verfahren nach Anspruch 15 bis 18, dadurch gekennzeichnet, daß man die etwaige Reinigung der 5H-2,3-Benzodiazepinderivate der allgemeinen Formel I über deren gut kristallisierende Salze, insbesondere die mit Rhodanwasserstoffsäure oder Salzsäure, durchführt.



- 20.) Verfahren nach Anspruch 1 bis 19, dadurch gekennzeichnet, daß man als Ausgangsverbindungen der allgemeinen Formeln II, III, IV beziehungsweise V solche, welche aus anderen Verbindungen dieser Formeln erhalten worden sind, vorteilhaft ohne Isolierung, einsetzt.
- 21.) Arzneimittel, gekennzeichnet durch einen Gehalt an 1 oder mehr Verbindungen nach Anspruch 1 bis 14 als Wirkstoff beziehungsweise Wirkstoffen, zweckmäßigerweise zusammen mit üblichen Konfektionierungsmitteln.

DR. STEPHAN G. BESZÉDES  
PATENTANWALT

- 17 -

8060 DACHAU BEI MÜNCHEN  
POSTFACH 1168

2940483  
MÜNCHENER STRASSE 80 A

ZUGELASSENER VERTRETER  
AUCH BEIM EUROPÄISCHEN PATENTAMT

PROFESSIONAL REPRESENTATIVE ALSO  
BEFORE THE EUROPEAN PATENT OFFICE

Bundesrepublik Deutschland

TELEPHON: DACHAU 4371  
Postscheckkonto München (BLZ 700 100 80)  
Konto-Nr. 1 368 71  
Bankkonto-Nr. 906 370 bei der Kreis- und Stadt-  
sparkasse Dachau-Indersdorf (BLZ 700 515 40)  
(VIA Bayerische Landesbank  
Girozentrale, München)

P 1 268

B e s c h r e i b u n g

zur Patentanmeldung

EGYT GYÓGYSZERVEGYÉSZETI GYÁR

Budapest, Ungarn

betreffend

5H-2,3-Benzodiazepinderivate, Verfahren zur  
Herstellung derselben und diese enthaltende  
Arzneimittel

Die Erfindung betrifft neue 5H-2,3-Benzodiazepin-  
derivate einschließlich deren Säureadditionssalze, ein  
Verfahren zur Herstellung derselben sowie diese Ver-  
bindungen enthaltende Arzneimittel.

Es ist bereits das 5H-2,3-Benzodiazepinderivat

- 2 -

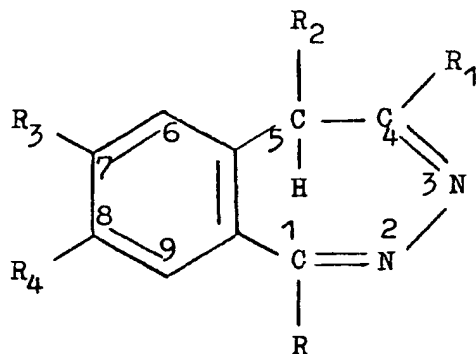
030018/0688

1-(3',4'-Dimethoxyphenyl)-4-methyl-5-äthyl-7,8-dimethoxy-5H-2,3-benzodiazepin [Grandaxin beziehungsweise Tofizopam] bekannt und im Handel (ungarische Patentschrift 155 572, US-Patentschrift 3 736 315 und schweizerische Patentschrift Nr. 519 507).

Der Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, neue 5H-2,3-Benzodiazepinderivate mit überlegenen pharmakologischen Wirkungen, insbesondere überlegenen Wirkungen auf das Zentralnervensystem, auch gegenüber dem bekannten 1-(3',4'-Dimethoxyphenyl)-4-methyl-5-äthyl-7,8-dimethoxy-5H-2,3-benzodiazepin, ein Verfahren zur Herstellung derselben und diese Verbindungen enthaltende Arzneimittel vorzusehen.

Das Obige wurde überraschenderweise durch die Erfindung erreicht.

Gegenstand der Erfindung sind 5H-2,3-Benzodiazepinderivate der allgemeinen Formel



I ,

worin

R

für Wasserstoff, einen Alkylrest mit 1 bis 5 Kohlenstoffatomen, eine Amino-  
gruppe, einen Dialkylaminoalkylrest mit  
1 bis 5 Kohlenstoffatomen in jedem Alkyl-  
teil, einen Alkylaminorest mit 1 bis 5  
Kohlenstoffatomen, einen Dialkylamino-  
rest mit 1 bis 5 Kohlenstoffatomen in  
jedem Alkylteil, einen, gegebenenfalls  
durch 1 bis 3 Halogenatome, Hydroxy-  
gruppen, Acyloxyreste, Methylreste,  
Trifluormethylreste, Nitrogruppen,  
Aminogruppen, Methylen-dioxyreste,  
Alkoxyreste mit 1 bis 4 Kohlenstoff-  
atomen und/oder, gegebenenfalls durch  
1 oder mehr Halogenatome substituierte,  
Aralkoxyreste substituierten, Arylrest,  
einen Styrylrest oder einen Phenylalkyl-  
rest mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen im  
Alkylteil oder einen 1 oder 2 Stick-  
stoff-, Sauerstoff- und/oder Schwefel-  
atome aufweisenden heterocyclischen Rest  
steht,

R<sub>1</sub>

Wasserstoff, einen Alkylrest mit  
1 bis 4 Kohlenstoffatomen, einen Hydroxy-  
methylrest, einen Formylrest, eine  
Carboxylgruppe, einen Carbalkoxyrest,  
einen, gegebenenfalls durch 1 bis 3  
Halogenatome, Hydroxygruppen, Acyloxy-  
reste, Methylreste, Trifluormethylreste,  
Nitrogruppen, Aminogruppen, Methylen-  
dioxyreste, Alkoxyreste mit 1 bis 4  
Kohlenstoffatomen und/oder, gegebenen-  
falls durch 1 oder mehr Halogenatome

substituierte, Aralkoxyreste substituier-  
ten, Arylrest oder einen heterocyclischen  
Rest, bedeutet,

$R_2$  Wasserstoff, einen, gegebenenfalls durch  
1 bis 3 Halogenatome, Hydroxygruppen,  
Acyloxyreste, Methylreste, Trifluor-  
methylreste, Nitrogruppen, Aminogruppen,  
Methylendioxyreste, Alkoxyreste mit  
1 bis 4 Kohlenstoffatomen und/oder, ge-  
gebenenfalls durch 1 oder mehr Halogen-  
atome substituierte, Aralkoxyreste  
substituierten, Arylrest, einen Alkyl-  
rest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen,  
einen Dialkylaminoalkylrest mit 1 bis 4  
Kohlenstoffatomen in jedem Alkylteil,  
einen Alkylaminorest mit 1 bis 4 Kohlen-  
stoffatomen oder einen Dialkylaminorest  
mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen in jedem  
Alkylteil darstellt und

$R_3$  und  $R_4$  zusammen einen Methylendioxyrest oder  
einen Kohlensäurerest (Carbonyldioxyrest)  
darstellen

oder

$R_3$  und  $R_4$  unabhängig voneinander für Wasserstoff,  
Halogen, Nitrogruppen, Aminogruppen,  
Hydroxygruppen, Acyloxyreste, Alkylreste  
mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen, gegebenen-  
falls durch 1 beziehungsweise je 1  
Dialkylaminorest mit 1 bis 4 Kohlenstoff-  
atomen in jedem Alkylteil oder 1 bezie-  
hungsweise je 1 Carbalkoxyrest (Alkoxy-  
carbonylrest) mit 1 bis 4 Kohlenstoff-

- 5 -

-21-  
-5-

2940483

atomen im Alkoxyteil substituierte,  
Alkoxyreste mit 1 bis 5 Kohlenstoffatomen,  
Dialkylaminoalkylreste beziehungsweise,  
gegebenenfalls durch 1 oder mehr Halogen-  
atome substituierte, Aralkoxyreste stehen,

mit der weiteren Maßgabe, daß,

im Falle daß

R für einen 3,4-Dimethoxyphenyl-  
rest steht,

R<sub>1</sub> einen Methylrest bedeutet und

R<sub>2</sub> einen Äthylrest darstellt,

mindestens 1

von R<sub>3</sub> und R<sub>4</sub> von einem  
Methoxyrest  
verschieden ist,

sowie ihre Säureadditionssalze.

Vorzugsweise ist beziehungsweise sind der Alkylrest  
beziehungsweise die Alkylreste, für den beziehungsweise  
die R und/oder R<sub>1</sub> und/oder R<sub>2</sub> und/oder R<sub>3</sub> und/oder R<sub>4</sub>  
stehen kann beziehungsweise können, ein solcher bezie-  
hungsweise solche mit 1 oder 2 Kohlenstoffatomen.

Es ist auch bevorzugt, daß der Alkylteil beziehungs-  
weise die Alkylteile des beziehungsweise der Dialkyl-  
aminoalkylreste[s], Alkylaminoreste[s] und/oder Dialkyl-  
aminoreste[s], für den beziehungsweise die R und/oder R<sub>2</sub>  
stehen kann beziehungsweise können, und/oder des

- 6 -

030018/0685

beziehungsweise der Dialkylaminoreste[s], durch welchen beziehungsweise welche der Alkoxyrest beziehungsweise die Alkoxyreste, für den beziehungsweise die  $R_3$  und/oder  $R_4$  stehen kann beziehungsweise können, substituiert sein kann beziehungsweise können, ein solcher beziehungsweise solche mit 1 oder 2 Kohlenstoffatomen ist beziehungsweise sind.

Ferner ist es bevorzugt, daß die Alkylteile des beziehungsweise der Dialkylaminoalkylreste[s], für den beziehungsweise die  $R_3$  und/oder  $R_4$  stehen kann beziehungsweise können, solche mit 1 bis 4, insbesondere 1 oder 2, Kohlenstoffatomen sind.

Weiterhin ist es bevorzugt, daß der Alkoxyrest beziehungsweise die Alkoxyreste, für den beziehungsweise die  $R_3$  und/oder  $R_4$  stehen kann beziehungsweise können und/oder durch welchen beziehungsweise welche der Arylrest beziehungsweise die Arylreste, für den beziehungsweise die  $R$ ,  $R_1$  und/oder  $R_2$  stehen kann beziehungsweise können, substituiert sein kann beziehungsweise können, ein solcher beziehungsweise solche mit 1 oder 2 Kohlenstoffatomen ist beziehungsweise sind.

Vorzugsweise ist beziehungsweise sind der Arylrest beziehungsweise die Arylreste, für den beziehungsweise die  $R$ ,  $R_1$  und/oder  $R_2$  stehen kann beziehungsweise können, ein Phenylrest beziehungsweise Phenylreste.

Es ist auch bevorzugt, daß der Aralkoxyrest beziehungsweise die Aralkoxyreste, für den beziehungsweise die  $R_3$  und/oder  $R_4$  stehen kann beziehungsweise können und/oder durch welchen beziehungsweise welche der Arylrest beziehungsweise die Arylreste, für den beziehungsweise die

R, R<sub>1</sub> und/oder R<sub>2</sub> stehen kann beziehungsweise können, substituiert sein kann beziehungsweise können, ein Phenylalkoxyrest ist beziehungsweise Phenylalkoxyreste sind.

Ferner ist es bevorzugt, daß der Aralkoxyrest beziehungsweise die Aralkoxyreste, für den beziehungsweise die R<sub>3</sub> und/oder R<sub>4</sub> stehen kann beziehungsweise können und/oder durch welchen beziehungsweise welche der Arylrest beziehungsweise die Arylreste, für den beziehungsweise die R, R<sub>1</sub> und/oder R<sub>2</sub> stehen kann beziehungsweise können, substituiert sein kann beziehungsweise können, ein solcher beziehungsweise solche mit 1 bis 4, insbesondere 1 oder 2, Kohlenstoffatomen im Alkoxyteil ist beziehungsweise sind.

Weiterhin ist es bevorzugt, daß der Acyloxyrest beziehungsweise die Acyloxyreste, für den beziehungsweise die R<sub>3</sub> und/oder R<sub>4</sub> stehen kann beziehungsweise können und/oder durch welchen beziehungsweise welche der Arylrest beziehungsweise die Arylreste, für den beziehungsweise die R, R<sub>1</sub> und/oder R<sub>2</sub> stehen kann beziehungsweise können, substituiert sein kann beziehungsweise können, ein solcher beziehungsweise solche mit 2 oder 3 Kohlenstoffatomen ist beziehungsweise sind.

Vorzugsweise ist der Carbalkoxyrest, für den R<sub>1</sub> stehen kann, ein solcher mit 1 bis 4, insbesondere 1 oder 2, Kohlenstoffatomen im Alkoxyteil.

Es ist auch bevorzugt, daß das Halogenatom beziehungsweise die Halogenatome, für das beziehungsweise die R<sub>3</sub> und/oder R<sub>4</sub> stehen kann beziehungsweise können und/oder durch welches beziehungsweise welche der Arylrest beziehungsweise die Arylreste, für den beziehungsweise die



R, R<sub>1</sub> und/oder R<sub>2</sub> stehen kann beziehungsweise können, und/oder der Aralkoxyrest beziehungsweise die Aralkoxyreste, für den beziehungsweise die R<sub>3</sub> und/oder R<sub>4</sub>, stehen kann beziehungsweise können, substituiert sein kann beziehungsweise können und/oder durch welches beziehungsweise welche der Aralkoxyrest beziehungsweise die Aralkoxyreste, durch welchen beziehungsweise welche, der Arylrest beziehungsweise die Arylreste, für den beziehungsweise die R, R<sub>1</sub> und/oder R<sub>2</sub> stehen kann beziehungsweise können, substituiert sein kann beziehungsweise können, substituiert sein kann beziehungsweise können, ein Chloratom ist beziehungsweise Chloratome sind.

Ferner ist es bevorzugt, daß der heterocyclische Rest beziehungsweise die heterocyclischen Reste, für den beziehungsweise die R und/oder R<sub>1</sub> stehen kann beziehungsweise können, [ein] Morpholino-, Piperazino-, N-Methylpiperazino-, Piperidino-, Pyridino-, Pyreryl-, Imidazolyl-, Pyrazolyl-, Pyrimidyl-, Furyl-, Oxazolyl-, Thiazyl- beziehungsweise Pyranylrest(e) ist beziehungsweise sind.

Weiterhin ist es bevorzugt, daß der Carbalkoxyrest beziehungsweise die Carbalkoxyreste, durch welchen beziehungsweise welche der Alkoxyrest beziehungsweise die Alkoxyreste, für den beziehungsweise die R<sub>3</sub> und/oder R<sub>4</sub> stehen kann beziehungsweise können, substituiert sein kann beziehungsweise können, ein solcher beziehungsweise solche mit 1 oder 2 Kohlenstoffatomen im Alkoxyteil ist beziehungsweise sind.

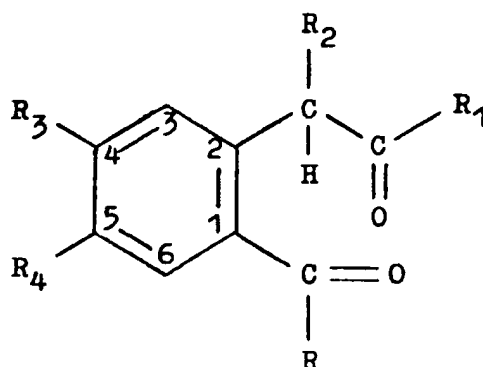
Außerdem ist es bevorzugt, daß der Phenylalkylrest, für den R stehen kann, ein solcher mit 1 oder 2 Kohlenstoffatomen im Alkylteil ist.

Die zweckmäßig physiologisch verträglichen Salze der

erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel I sind beispielsweise solche mit Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Phosphorsäure, Schwefelsäure oder Überchlorsäure. Im Falle daß mindestens 1 der Substituenten der erfindungsgemäßen Verbindungen ein basischeres Stickstoffatom aufweist, können auch deren Salze mit organischen Säuren, zum Beispiel Essigsäure, Weinsäure, Milchsäure, Maleinsäure oder Fumarsäure, vorliegen.

Gegenstand der Erfindung ist auch ein Verfahren zur Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen, welches dadurch gekennzeichnet ist, daß

a) 1,5-Diketone der allgemeinen Formel



II ,

worin R, R<sub>1</sub> , R<sub>2</sub> , R<sub>3</sub> und R<sub>4</sub> wie oben festgelegt sind, oder

b) 2-Benzopyriliumsalzderivate der allgemeinen Formel

nachträglich  
geändert

DR. STEPHAN G. BESZÉDES  
PATENTANWALT

- 26 -

8060 DACHAU BEI MÜNCHEN  
POSTFACH 1168

2940483

MÜNCHENER STRASSE 80 A

ZUGELASSENER VERTRETER  
AUCH BEIM EUROPÄISCHEN PATENTAMT

PROFESSIONAL REPRESENTATIVE ALSO  
BEFORE THE EUROPEAN PATENT OFFICE

Bundesrepublik Deutschland

TELEPHON: DACHAU 4371

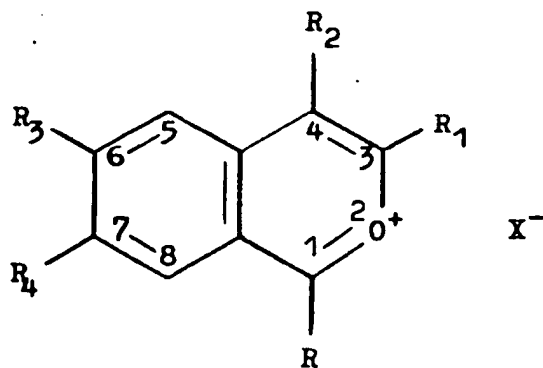
Postscheckkonto München (BLZ 700 100 80)  
Konto-Nr. 1 368 71  
Bankkonto-Nr. 906 370 bei der Kreis- und Stadt-  
sparkasse Dachau-Indersdorf (BLZ 700 515 40)  
(VIA Bayerische Landesbank  
Girozentrale, München)

8. November 1979

P 29 40 483.9

P 1 268

- 10 -

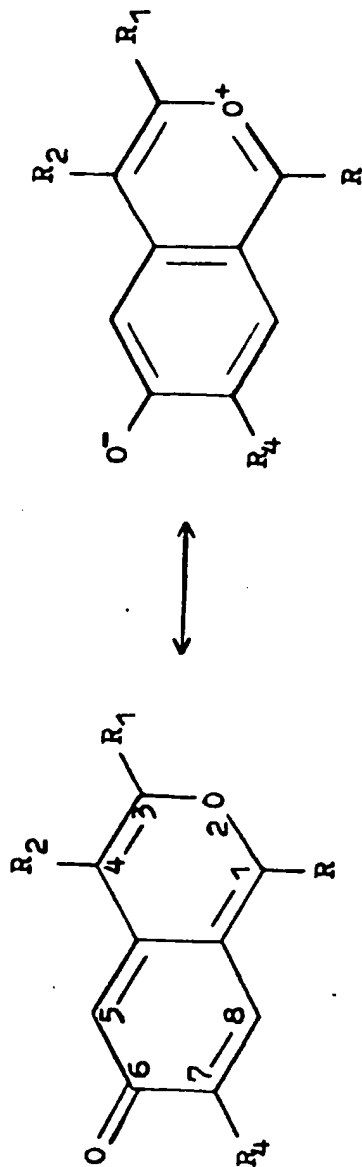


worin R, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> und R<sub>4</sub> wie oben fest-  
gelegt sind, und X für ein Chlorid-, Bromid-,  
Jodid-, Fluoborat-, (Tetrafluoroborat-,)  
Tetrachloroferrat-, Hexachlorostannat-,  
Bisulfat-, Dihydrogenphosphat- oder Perchlorat-  
anion steht, oder

- 11 -

030018/0685

c) 6H-2-Benzopyran-6-oderivate der allgemeinen Formel



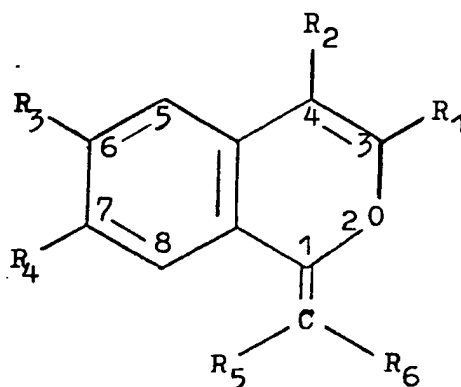
worin R, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> und R<sub>4</sub> wie oben festgelegt sind, oder

nachträglich  
geändert

- 27 -  
2940483

Es folgen Seiten 12 bis 71 der ursprünglichen  
Unterlagen vom 5. Oktober 1979

- d) Isochromenderivate ~~beziehungsweise Isochromen-~~  
derivate der allgemeinen Formel



V ,

worin  $R_1$  ,  $R_2$  ,  $R_3$  und  $R_4$  wie oben festgelegt sind und  $R_5$  und  $R_6$  unabhängig voneinander für Wasserstoff, Alkylreste mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen oder sonstige beliebige der Bedeutungen, die R haben kann, stehen,

mit Hydrazin, Hydrazinhydrat oder, zweckmäßig in situ gebildeten, Salzen von Hydrazin mit Carbonsäuren mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen in 1- bis 5-fachen äquimolaren Mengen umgesetzt werden, wobei, im Falle von 1,5-Diketonen der allgemeinen Formel II, bei welchen R für einen, gegebenenfalls wie oben festgelegt substituierten, Arylrest oder einen heterocyclischen Rest steht, als Ausgangsstoffen dem Reaktionsgemisch, gegebenenfalls nach der Umsetzung mit dem Hydrazin, dem Hydrazinhydrat beziehungs-

weise den Salzen des Hydrazines mit Carbonsäuren mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen, noch Mineralsäuren zugesetzt werden, und gegebenenfalls die erhaltenen 5H-2,3-Benzodiazepinderivate der allgemeinen Formel I durch Alkylieren, Aralkylieren, Acylieren mit gegebenenfalls anschließendem Hydrolysieren, Reduzieren, Oxydieren und/oder Decarboxylieren zu anderen 5H-2,3-Benzodiazepinderivaten der allgemeinen Formel I umgesetzt werden und/oder in an sich bekannter Weise mit Säuren in Salze überführt werden und/oder gegebenenfalls in an sich bekannter Weise die erhaltenen Salze der 5H-2,3-Benzodiazepinderivate der allgemeinen Formel I in die entsprechenden freien Basen der allgemeinen Formel I oder in andere Salze überführt werden.

Als im Falle der Verwendung von 1,5-Diketonen der allgemeinen Formel II, bei welchen R für einen, gegebenenfalls wie oben festgelegt substituierten, Arylrest oder einen heterocyclischen Rest steht, als Ausgangsverbindungen zuzusetzende Mineralsäuren können zum Beispiel Salzsäure oder Schwefelsäure verwendet werden. Diese Mineralsäurezugabe erfolgt zur Beschleunigung der Cyclokondensation.

Für die Überführung der erfindungsgemäßen 5H-2,3-Benzodiazepinderivate der allgemeinen Formel I in andere erfindungsgemäße 5H-2,3-Benzodiazepinderivate der allgemeinen Formel I kommen zum Beispiel die folgenden Umsetzungen in Frage:

Erfindungsgemäße 5H-2,3-Benzodiazepinderivate der allgemeinen Formel I, bei welchen R, R<sub>3</sub> und/oder R<sub>4</sub> für eine Hydroxygruppe steht beziehungsweise Hydroxygruppen stehen, und/oder R<sub>1</sub> einen Hydroxymethylrest bedeutet und/oder R einen durch 1 oder mehr Hydroxygruppen

substituierten Arylrest darstellt, können in an sich bekannter Weise alkyliert, aralkyliert oder acyliert werden. Die erfindungsgemäßen 5H-2,3-Benzodiazepin-4-carbonsäure-ester der allgemeinen Formel I können mit Metallhydriden, zum Beispiel Natriumborhydrid, zu den entsprechenden erfindungsgemäßen 4-Hydroxymethyl-5H-2,3-benzodiazepin-derivaten reduziert werden. Die ersteren können zu den entsprechenden erfindungsgemäßen 5H-2,3-Benzodiazepin-4-carbonsäuren verseift werden und die letzteren können zu in der 4-Stellung nicht substituierten entsprechenden erfindungsgemäßen 5H-2,3-Benzodiazepinderivaten decarboxyliert werden. Die in der 4-Stellung einen Methylrest aufweisenden erfindungsgemäßen 5H-2,3-Benzodiazepinderivate der allgemeinen Formel I können mit Selendioxyd zu den entsprechenden 4-Formyl-5H-2,3-benzodiazepin-derivaten oxydiert werden.

Vorteilhaft wird die Umsetzung der Ausgangsverbindungen der allgemeinen Formeln II, III, IV beziehungsweise V mit dem Hydrazin oder Hydrazinhydrat in polaren Lösungsmitteln, insbesondere Wasser, Alkoholen mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, Carbonsäuren mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen, Dioxan, Dimethylformamid oder Pyridin oder Gemischen dieser Lösungsmittel, durchgeführt.

Es ist auch bevorzugt, die Umsetzung der Ausgangsverbindungen der allgemeinen Formeln II, III, IV beziehungsweise V mit dem Hydrazin, Hydrazinhydrat beziehungsweise Salzen des Hydrazines mit Carbonsäuren mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen bei Temperaturen von -20 bis +120°C, insbesondere 60 bis 100°C, durchzuführen.

Im Falle der Verwendung von 2-Benzopyriliumsalz-derivaten der allgemeinen Formel III als Ausgangsver-

bindungen werden zweckmäßig Alkalihydroxyde, Alkalicarbonat, Alkalibicarbonat oder organische Basen, insbesondere Pyridin oder Triäthylamin, als säurebindende Mittel eingesetzt. Als säurebindendes Mittel kann aber auch ein Überschuß des Hydrazines, Hydrazinhydrates oder Salzes des Hydrazines mit der Carbonsäure mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen dienen.

Vorzugsweise wird die etwaige Reinigung der erfindungsgemäßen 5H-2,3-Benzodiazepinderivate der allgemeinen Formel I über deren gut kristallisierende Salze, insbesondere die mit Rhodanwasserstoffsäure oder Salzsäure, durchgeführt. So können schlecht kristallisierende erfindungsgemäße 5H-2,3-Benzodiazepinderivate der allgemeinen Formel I zu gut kristallisierenden Salzen, insbesondere Rhodaniden ~~(Rhodanaten)~~ oder Hydrochloriden, umgesetzt werden, aus welchen dann gegebenenfalls die erfindungsgemäßen 5H-2,3-Benzodiazepinderivatbasen in reiner Form freigesetzt werden können. Die erfindungsgemäßen 5H-2,3-Benzodiazepinderivate der allgemeinen Formel I werden im allgemeinen vor der Salzbildung gereinigt, zur Salzbildung kann jedoch auch das Rohprodukt eingesetzt werden.

Als Ausgangsverbindungen der allgemeinen Formeln II, III, IV beziehungsweise V können solche, welche aus anderen Verbindungen dieser Formeln erhalten worden sind, vorteilhaft ohne Isolierung, eingesetzt werden.

Die im erfindungsgemäßen Verfahren als Ausgangsstoffe verwendbaren Verbindungen der allgemeinen Formel II sowie ein Teil der im erfindungsgemäßen Verfahren als Ausgangsstoffe verwendbaren 2-Benzopyriliumsalzderivate und 6H-2-Benzopyran-6-enderivate der allgemeinen Formeln III und IV sind in den folgenden Schrifttumsstellen



beschrieben beziehungsweise können auf Grund der dort gegebenen Hinweise hergestellt werden: Ber. Deut. Chem. Ges. 75 [1942], 891, 76 [1943], 855, 77 [1944], 6, 343; J. Am. Chem. Soc. 72 [1950], 1 118; Acta Chim. Acad. Sci. Hung. 40 [1964], 295, 41 [1964], 451, 57 [1968], 181; Monatshefte für Chemie 96 [1965], 369; ungarische Patentschrift 158 091; J. Chem. Soc. (London) 1933, 555; J. Org. Chem. 14 [1949], 204; Zh. Organ. Khim. 2 [1966], 1 492, C. A. 66 [1967], 46 286 p; Dokl. Akad. Nauk 166 [1966], 359; Khim. Geterotsikl. Soedin. 1970, 1 003, 1 308, 1971, 730, C. A. 74 [1971], 12 946 d, 76 293 w, 76 [1972], 25 035 x; Chem. Ber. 104 [1971], 2 984; Synthesis 1971, 423.

Ein anderer Teil der im erfindungsgemäßen Verfahren als Ausgangsstoffe verwendbaren 2-Benzopyriliumsalzderivate und 6H-2-Benzopyran-6-enderivate der allgemeinen Formeln III und IV ist neu und diese sind in der der ungarischen Patentanmeldung mit dem Aktenzeichen GO-1422 der Anmelderin entsprechenden gleichzeitig eingereichten deutschen Patentanmeldung beschrieben. Die im erfindungsgemäßen Verfahren als Ausgangsverbindungen verwendbaren 6H-2-Benzopyran-6-enderivate der allgemeinen Formel IV können, wie es aus dieser Formel hervorgeht, in 2 Formen (in der 6H-2-Benzopyran-2-onform und in der 2-Benzopyrilium-6-oxydform) dargestellt werden, jede derselben ist jedoch für diese Verbindungen kennzeichnend.

Auf die Herstellung der als Ausgangsverbindungen verwendbaren neuen Isochromenderivate ~~beziehungsweise Isochromenderivate~~ der allgemeinen Formel V wird in Beispielen näher eingegangen.

Ferner sind erfindungsgemäß Arzneimittel, welche 1 oder mehr der erfindungsgemäßen Verbindungen als

Wirkstoff beziehungsweise Wirkstoffe, zweckmäßigerweise zusammen mit üblichen Konfektionierungsmitteln, enthalten, vorgesehen.

Die erfindungsgemäßen 5H-2,3-Benzodiazepine der allgemeinen Formel I haben nämlich wie bereits erwähnt wertvolle pharmakologische Wirkungen, insbesondere bedeutende Wirkungen auf das Zentralnervensystem. So verringern sie zum Beispiel die spontane motorische Aktivität (SMA) und wirken narkosepotenzierend.

In Tierversuchen gewonnene allgemeine Verhaltensbeobachtungen sowie die ED<sub>50</sub>-Werte der Untersuchung des Konfliktverhaltens beziehungsweise Streitverhaltens ("Fighting behaviour") {die letztere wurde nach der von Tedeschi und Mitarbeitern (J. Pharm. Exp. Ther. 25 [1959], 28) beschriebenen Verfahrensweise durchgeführt} mit erfindungsgemäßen Verbindungen und 1-(3',4'-Dimethoxyphenyl)-4-methyl-5-äthyl-7,8-dimethoxy-5H-2,3-benzodiazepin [Grandaxin] als Vergleichssubstanz sind in der folgenden Tabelle 1 zusammengestellt.

- 19 -

Tabelle 1

Bezeichnung	Verbindung Beispiel	Allgemeines Verhalten von Mäusen bei Verabreichung von 100 mg/kg intraperitoneal beziehungsweise 200 mg/kg peroral	Konfliktverhalten bei Mäusen	
			Peroraler ED <sub>50</sub> -Wert in mg/kg	relative Stärke, bezogen auf 1-(3',4'-Dimethoxy- phenyl)-4-methyl-5- -äthyl-7,8-di- methoxy-5H-2,3- -benzodiazepin
1-(4'-Methoxyphenyl)-4- -methyl-5-äthyl-7,8-di- methoxy-5H-2,3-benzo- diazepin	4	Verringerung der spontanen motorischen Aktivität	40	1,6
1-(2'-Chlorphenyl)-4- -methyl-5-äthyl-7,8- -dimethoxy-5H-2,3- -benzodiazepin	26	starke Verringerung der spontanen motorischen Aktivität	40	1,6
				- 20 -

- 20 -

## Fortsetzung der Tabelle 1

Bezeichnung	Verbindung Beispiel	Allgemeines Verhalten von Mäusen bei Verabreichung von 100 mg/kg·intraperitoneal beziehungsweise 200 mg/kg peroral	Konfliktverhalten bei Mäusen	
			Peroraler ED <sub>50</sub> -Wert in mg/kg	relative Stärke, bezogen auf 1-(3',4'-Dimethoxy- phenyl)-4-methyl-5- -äthyl-7,8-di- methoxy-5H-2,3- -benzodiazepin
1-Phenyl-4-methyl-5- -äthyl-7,8-dimethoxy- -5H-2,3-benzodiazepin	35	Verringerung der spontanen motorischen Aktivität, Katalepsie	35	1,8
1-(3',4'-Dimethoxyphenyl)- -4-methyl-5-äthyl-7-sek.- -butoxy-8-methoxy-5H- -2,3-benzodiazepin	57	Verringerung der spontanen motorischen Aktivität	60	1,1
			- 21 -	

Fortsetzung der Tabelle 1

Verbindung Bezeichnung	Beispiel	Allgemeines Verhalten von Mäusen bei Verabreichung von 100 mg/kg intraperitoneal beziehungsweise 200 mg/kg peroral	Konfliktverhalten bei Mäusen Peroraler ED <sub>50</sub> -Wert in mg/kg	relative Stärke, bezogen auf 1-(3',4'-Dimethoxy- phenyl)-4-methyl-5- äthyl-7,8-di- methoxy-5H-2,3- benzodiazepin
1-(3',4'-Dimethoxyphenyl)- -4-methyl-5-äthyl-7-n- -propoxy-8-methoxy-5H- -2,3-benzodiazepin	59	starke Verringerung der spontanen motorischen Aktivität	40	1,6
1-(3',4'-Dimethoxyphenyl)- -4-methyl-5-äthyl-7,8-di- methoxy-5H-2,3-benzo- diazepin [Grandaxin]	Vergleichs- substanz	Verringerung der spontanen motorischen Aktivität	64	1,0

2940483  
37-

Die Untersuchung der narkosepotenzierenden Wirkung wurde an Mäusen, denen erfindungsgemäße Verbindungen und 1-(3',4'-Dimethoxyphenyl)-4-methyl-5-äthyl-7,8-dimethoxy-5H-2,3-benzodiazepin [Grandaxin] als Vergleichssubstanz in Dosen von 12,5, 25, 50 beziehungsweise 100 mg/kg 30 Minuten vor der Messung peroral verabreicht wurden, vorgenommen. Es wurde festgestellt, um wieviel Prozent die Verbindungen die mit 50 mg/kg intravenös verabreichtem Natriumsalz der 5-(1'-Cyclohexenyl)-1,5-dimethylbarbitursäure [Hexobarbital-Na] hervorgerufene Narkose verlängerten. Als Blindversuch beziehungsweise Kontrollversuch dienten nur mit dem Natriumsalz der 5-(1'-Cyclohexenyl)-1,5-dimethylbarbitursäure [Hexobarbital-Na] behandelte Tiere. Die Ergebnisse dieser Versuche sind in der folgenden Tabelle 2 zusammengestellt.

- 23 -  
Tabelle 2

Verbindung Bezeichnung	Beispiel	Perorale Dosis in mg/kg	Narkosepotenzierung Anstieg in %	relative Stärke, bezogen auf 1-(3',4'-Dimethoxy- phenyl)-4-methyl-5- -äthyl-7,8-di- methoxy-5H-2,3- -benzodiazepin
1-(4'-Methoxyphenyl)-4-methyl-5- -äthyl-7,8-dimethoxy-5H-2,3- -benzodiazepin	4	50	248	2,17
1-(2'-Tolyl)-4-methyl-5-äthyl- -7,8-dimethoxy-5H-2,3- -benzodiazepin	9	25	301	3,71
1-(3',4'-Dimethoxyphenyl)-4- -methyl-5- $\alpha$ -propyl-7,8-dimethoxy- -5H-2,3-benzodiazepinhydrat	13	25 50	100 185	1,23 1,62

030018/0688

- 39 -  
2940483

- 24 -



Fortsetzung der Tabelle 2

Verbindung Bezeichnung	Beispiel	Perorale Dosis in mg/kg	Narkosepotenzierung Anstieg in %	relative Stärke, bezogen auf 1-(3',4'-Dimethoxy- phenyl)-4-methyl-5- äthyl-7,8-di- methoxy-5H-2,3- benzodiazepin
1-(3',4'-Dimethoxyphenyl)-4,5- diäthyl-7,8-dimethoxy-5H-2,3- benzodiazepin	14	25 50	134 163	1,65 1,43
1-(2'-Fluorphenyl)-4-methyl-5- äthyl-7,8-dimethoxy-5H-2,3- benzodiazepin	17	12,5 25 50	147 256 750	3,16 6,57
1-(2'-Chlorphenyl)-4-methyl-5- äthyl-7,8-dimethoxy-5H-2,3- benzodiazepin	26	12,5 25 50	160 377 1 520	4,65 13,33

-- 25 --

030018/0685

- 40 -  
2940483

Fortsetzung der Tabelle 2

Verbindung Bezeichnung	Beispiel	Perorale Dosis in mg/kg	Narkosepotenzierung Anstieg in %	relative Stärke, bezogen auf 1-(3',4'-Dimethoxy- phenyl)-4-methyl-5- -äthyl-7,8-di- methoxy-5H-2,3- -benzodiazepin
1-Phenyl-4-methyl-5-äthyl-7,8- -dimethoxy-5H-2,3-benzo- diazepin	35	25 50	181 364	2,23 3,20
1-(3'-Methoxy-4'-hydroxyphenyl)- -4-methyl-5-äthyl-7,8-dimethoxy- -5H-2,3-benzodiazepin	39	50	132	1,16
1-(3',4'-Dimethoxyphenyl)-4- -methyl-5-äthyl-7-isopropoxy- -8-methoxy-5H-2,3-benzodiazepin	55	25 50	244 445	3,01 3,90

- 41 -  
2940483

Fortsetzung der Tabelle 2

Verbindung. Bezeichnung	Beispiel	Perorale Dosis in mg/kg	Narkosepotenzierung Anstieg in %	relative Stärke, bezogen auf 1-(3',4'-Dimethoxy- phenyl)-4-methyl-5- -äthyl-7,8-di- methoxy-5H-2,3- -benzodiazepin
1-(3',4'-Dimethoxyphenyl)-4-methyl- -5-äthyl-7-sek.-butoxy-8-methoxy- -5H-2,3-benzodiazepin	57	25 50 100	90 173 780	1,11 1,52 3,26
1-(3',4'-Dimethoxyphenyl)-4-methyl- -5-äthyl-7-äthoxy-8-methoxy-5H- -2,3-benzodiazepin	58	25 50	132 278	1,62 2,44
1-(3',4'-Dimethoxyphenyl)-4-methyl- -5-äthyl-7,8-dimethoxy-5H-2,3- -benzodiazepin [Grandaxin]	Vergleichs- substanz	25 50 100	81 114 239	1,0 1,0 1,0

030018/0683

- 42 -  
2940483

2940483

- 43 -

- 27 -

Aus den obigen Tabellen 1 und 2 geht eindeutig die Überlegenheit der erfindungsgemäßen Verbindungen gegenüber der Vergleichssubstanz hervor.

Die Erfindung wird an Hand der folgenden Beispiele näher erläutert.

Beispiel 1

1-(4'-Chlorphenyl)-4-methyl-7,8-dimethoxy-  
-5H-2,3-benzodiazepin

Es wurden 1,03 g (2,71 Millimol) 1-(4'-Chlorphenyl)-3-methyl-6,7-dimethoxy-2-benzopyriliumperchlorat in 10 cm<sup>3</sup> Methanol suspendiert, bis zum Sieden erhitzt und mit 1,0 cm<sup>3</sup> 98%-igem Hydrazinhydrat versetzt. Das Gemisch wurde eingedampft und der Rückstand wurde mit Wasser auf ein Filter gespült. Es wurde 0,87 g (2,65 Millimol) getrocknetes 1-(4'-Chlorphenyl)-4-methyl-7,8-dimethoxy-5H-2,3-benzodiazepinprodukt mit einem Schmelzpunkt von 188 bis 198°C erhalten. Durch Umkristallisieren aus 30 cm<sup>3</sup> Äthanol wurde 0,6312 g (1,92 Millimol) [70,8% der Theorie] 1-(4'-Chlorphenyl)-4-methyl-7,8-dimethoxy-5H-2,3-benzodiazepin als weiße kristalline Substanz mit einem Schmelzpunkt von 209 bis 211°C erhalten.

Formel C<sub>18</sub>H<sub>17</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>2</sub> und Molekulargewicht = 328,8 .

- 28 -

030018/0685

Beispiele 2 bis 18

Es wurde von den entsprechenden 2-Benzopyriliumsalzderivaten ausgegangen und in der im Beispiel 1 beschriebenen Weise unter Verwendung von Methanol, Äthanol oder Isopropanol als Reaktionsmedium gearbeitet. Bei den Schmelzpunkten ist jeweils angegeben, welches Lösungsmittel zum Umkristallisieren verwendet wurde.

Beispiel 2

1-Phenyl-4-methyl-5-äthyl-7-methoxy-5H-  
-2,3-benzodiazepin

Formel  $C_{19}H_{20}N_2O$ , Molekulargewicht = 292,4 und  
Schmelzpunkt = 162 bis 163°C (aus Isopropanol) .

Beispiel 3

1-Phenyl-4-methyl-5-äthyl-8-methoxy-5H-  
-2,3-benzodiazepin

Formel  $C_{19}H_{20}N_2O$ , Molekulargewicht = 292,4 und  
Schmelzpunkt = 134 bis 135°C (aus Isopropanol) .

- 45.  
- 28 -

2940483

Beispiel 4

1-(4'-Methoxyphenyl)-4-methyl-5-äthyl-  
-7,8-dimethoxy-5H-2,3-benzodiazepin

Formel  $C_{21}H_{24}N_2O_3$  , Molekulargewicht = 352,4 und  
Schmelzpunkt = 157 bis 159°C (aus Isopropanol) .

Beispiel 5

1-Phenyl-4-methyl-5-(3',4'-dimethoxyphenyl)-  
-7,8-dimethoxy-5H-2,3-benzodiazepin

Formel  $C_{26}H_{26}N_2O_4$  , Molekulargewicht = 430,5 und  
Schmelzpunkt = 90 bis 93°C (aus einem Gemisch aus  
Äthanol und Wasser) .

Beispiel 6

1-(3',4'-Dimethoxyphenyl)-4,5-dimethyl-  
-7,8-dimethoxy-5H-2,3-benzodiazepin

Formel  $C_{21}H_{24}N_2O_4$  , Molekulargewicht = 368,4 und  
Schmelzpunkt = 201 bis 203°C (aus einem Gemisch aus  
Chloroform und Wasser im Volumverhältnis von 1 : 3) .

- 30 -

030018/0685

Beispiel 7

1-(4'-Methoxyphenyl)-4-methyl-5-(3'',4''-  
-dimethoxyphenyl)-7,8-dimethoxy-5H-2,3-  
-benzodiazepin

Formel  $C_{27}H_{28}N_2O_5$  , Molekulargewicht = 460,5 und  
Schmelzpunkt = 99 bis 102°C (aus Äthanol) .

Beispiel 8

1-(3',4'-Dimethoxyphenyl)-4,8-dimethyl-5-äthyl-  
-5H-2,3-benzodiazepin

Formel  $C_{21}H_{24}N_2O_2$  , Molekulargewicht = 336,4 und  
Schmelzpunkt = 156 bis 158°C (aus Isopropanol) .

Beispiel 9

1-(2'-Tolyl)-4-methyl-5-äthyl-7,8-dimethoxy-  
-5H-2,3-benzodiazepin

Formel  $C_{21}H_{24}N_2O_2$  , Molekulargewicht = 336,4 und  
Schmelzpunkt = 170 bis 171°C (aus Isopropanol) .

- 47 -  
- 31 -

2940483

Beispiel 10

1-(3',4'-Dimethoxyphenyl)-4-methyl-5-n-butyl-  
-7,8-dimethoxy-5H-2,3-benzodiazepinhydrat

Formel  $C_{24}H_{30}N_2O_4 \cdot H_2O$ , Molekulargewicht = 428,5 und  
Schmelzpunkt = 93 bis 96°C (aus Äthanol) .

Beispiel 11

1-(3'-Methoxy-4'-p-chlorbenzyloxyphenyl)-4-  
-methyl-5-äthyl-7-methoxy-8-p-chlorbenzyloxy-  
-5H-2,3-benzodiazepin

Formel  $C_{34}H_{32}Cl_2N_2O_4$  , Molekulargewicht = 603,6 und  
Schmelzpunkt = 103 bis 105°C (aus Isopropanol) .

Beispiel 12

1-(3',4'-Dimethoxyphenyl)-4-methyl-5-äthyl-  
-8-chlor-5H-2,3-benzodiazepin

Formel  $C_{20}H_{21}ClN_2O_2$  , Molekulargewicht = 356,9 und  
Schmelzpunkt = 185 bis 187°C (aus Isopropanol) .

- 32 -

030018/0685



Beispiel 13

1-(3',4'-Dimethoxyphenyl)-4-methyl-5-n-propyl-  
-7,8-dimethoxy-5H-2,3-benzodiazepinhydrat

Formel  $C_{23}H_{28}N_2O_4 \cdot H_2O$ , Molekulargewicht = 414,5 und  
Schmelzpunkt = 92 bis 96°C (aus Äthanol) .

Die kristallwasserfreie Form hatte einen Schmelzpunkt  
von 143 bis 145°C.

Beispiel 14

1-(3',4'-Dimethoxyphenyl)-4,5-diäthyl-7,8-  
-dimethoxy-5H-2,3-benzodiazepin

Formel  $C_{23}H_{28}N_2O_4$  , Molekulargewicht = 396,5 und  
Schmelzpunkt = 142 bis 144°C (aus Isopropanol) .

Beispiel 15

1-(3',4'-Dimethoxyphenyl)-4-n-propyl-5-äthyl-  
-7,8-dimethoxy-5H-2,3-benzodiazepin

Formel  $C_{24}H_{30}N_2O_4$  , Molekulargewicht = 410,5 und  
Schmelzpunkt = 132 bis 134°C (aus 40%-igem wäBrigem  
Isopropanol) .

- 49 -

2940483

Beispiel 16

1-(3',4'-Dimethoxyphenyl)-5-äthyl-7,8-dimethoxy-  
-5H-2,3-benzodiazepin-4-carbonsäureäthylester

Formel  $C_{24}H_{28}N_2O_6$  , Molekulargewicht = 440,5 und  
Schmelzpunkt = 178 bis 180°C (aus absolutem Äthanol) .

Beispiel 17

1-(2'-Fluorphenyl)-4-methyl-5-äthyl-7,8-  
-dimethoxy-5H-2,3-benzodiazepin

Formel  $C_{20}H_{21}FN_2O_2$  , Molekulargewicht = 340,4 und  
Schmelzpunkt = 86 bis 88°C (aus einem Gemisch aus  
Äthanol und Wasser) .

Beispiel 18

1-(3',4'-Dimethoxyphenyl)-4-äthyl-5-methyl-7,8-  
-dimethoxy-5H-2,3-benzodiazepin

Formel  $C_{22}H_{26}N_2O_4$  , Molekulargewicht = 382,5 und  
Schmelzpunkt = 157 bis 158°C (aus Isopropanol) .

- 34 -

Beispiel 19

1-(3'-Methoxy-4-benzyloxyphenyl)-4-methyl-5-  
-äthyl-7-methoxy-8-benzyloxy-5H-2,3-  
-benzodiazepin

Es wurden einer Suspension von 17,77 g (28,5 Millimol)  
1-(3'-Methoxy-4'-benzyloxyphenyl)-3-methyl-4-äthyl-6-  
-methoxy-7-benzyloxy-2-benzopyriliumpchlorat in 30 cm<sup>3</sup>  
Eisessig unter Rühren beziehungsweise Schütteln bei  
80 bis 88°C 8,4 cm<sup>3</sup> 100%-iges Hydrazinhydrat zugetropft.  
Das Gemisch wurde 1 Stunde lang bei 95 bis 100°C gerührt  
beziehungsweise geschüttelt, worauf 180 cm<sup>3</sup> einer  
2%-igen Natronlauge zufließen gelassen wurden. Das ausge-  
schiedene rohe 1-(3'-Methoxy-4-benzyloxyphenyl)-4-methyl-  
-5-äthyl-7-methoxy-8-benzyloxy-5H-2,3-benzodiazepin wurde  
mit 80 cm<sup>3</sup> Chloroform ausgeschüttelt. Die chloroformische  
Phase wurde zunächst mit 50 cm<sup>3</sup> einer 1%-igen Natriumbi-  
carbonatlösung und dann mit 50 cm<sup>3</sup> Wasser gewaschen, über  
wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet und dann zur Trockne  
eingedampft. Der Rückstand wurde aus 30 cm<sup>3</sup> Methanol um-  
kristallisiert. So wurden 12,57 g (82,4% der Theorie)  
weiße, schwach cremefarbene Kristalle von  
1-(3'-Methoxy-4-benzyloxyphenyl)-4-methyl-5-äthyl-7-  
-methoxy-8-benzyloxy-5H-2,3-benzodiazepin erhalten.

Formel C<sub>34</sub>H<sub>34</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub> , Molekulargewicht = 534,7 und  
Schmelzpunkt = 135 bis 137°C .

Das aus einem Gemisch aus Äthanol und Wasser kristallisierte 1-(3'-Methoxy-4-benzyloxyphenyl)-4-methyl-5-äthyl-7-methoxy-8-benzyloxy-5H-2,3-benzodiazepinhydrochlorid ( $C_{34}H_{35}N_2O_4Cl$  und Molekulargewicht = 571,1) hatte einen Schmelzpunkt von 212 bis 213°C (unter Zersetzung).

Beispiele 20 bis 22

Es wurde von den entsprechenden 2-Benzopyriliumsalzderivaten ausgegangen und in der im Beispiel 19 angegebenen Weise gearbeitet.

Beispiel 20

1-(3'-Methoxy-4'-n-butoxyphenyl)-4-methyl-5-äthyl-7-methoxy-8-n-butoxy-5H-2,3-benzodiazepin

Formel  $C_{28}H_{38}N_2O_4$  , Molekulargewicht = 466,6 und Schmelzpunkt = 108 bis 110°C (aus Isopropanol) .

Beispiel 21

1-(3'-Methoxy-4'-äthoxyphenyl)-4-methyl-5-äthyl-  
-7-methoxy-8-äthoxy-5H-2,3-benzodiazepin

Formel  $C_{24}H_{30}N_2O_4$  , Molekulargewicht = 410,5 und  
Schmelzpunkt = 146 bis 148°C (aus Methanol mit  
anschließendem Erhitzen zum Sieden mit Wasser) .

Das aus Methanol kristallisierte 1-(3'-Methoxy-4'-  
-äthoxyphenyl)-4-methyl-5-äthyl-7-methoxy-8-äthoxy-  
-5H-2,3-benzodiazepinhydrochlorid (Formel  $C_{24}H_{31}N_2O_4Cl$   
und Molekulargewicht = 447,0) hatte einen Zersetzungs-  
punkt von 188 bis 190°C.

Beispiel 22

1-(3'-Methoxy-4'-n-propoxyphenyl)-4-methyl-5-  
-äthyl-7-methoxy-8-n-propoxy-5H-2,3-benzodia-  
zepin

Formel  $C_{26}H_{34}N_2O_4$  , Molekulargewicht = 438,6 und  
Schmelzpunkt = 92 bis 94°C (aus Isopropanol) .

Das aus einem Gemisch aus Methanol und Aceton kristalli-  
sierte 1-(3'-Methoxy-4'-n-propoxyphenyl)-4-methyl-5-äthyl-  
-7-methoxy-8-n-propoxy-5H-2,3-benzodiazepinhydrochlorid  
hatte einen Schmelzpunkt von 191 bis 192°C (unter Zer-  
setzung).

Beispiel 23

1-(3',4',5'-Trimethoxyphenyl)-4-methyl-5-äthyl-  
-7,8-dimethoxy-5H-2,3-benzodiazepin

Es wurden 1,40 g (3,36 Millimol) 2-(1''-Äthylacetyl)-  
-3',4,4',5,5'-pentamethoxybenzophenon in 5,4 cm<sup>3</sup> Isopro-  
panol gelöst. Der Lösung wurde 0,175 cm<sup>3</sup> konzentrierte  
Schwefelsäure zugetropft. Das Reaktionsgemisch wurde auf  
die Siedetemperatur erhitzt, 1 Stunde lang gerührt beziehungs-  
weise geschüttelt, dann auf 60°C gekühlt, mit  
0,41 cm<sup>3</sup> (8 Millimol) 98%-igem Hydrazinhydrat versetzt und  
erneut 1 Stunde lang gerührt beziehungsweise geschüttelt.  
Dann wurde portionsweise 0,154 g Natriumbicarbonat zugesetzt.  
Das Reaktionsgemisch wurde bis zum Sieden erhitzt, mit  
Aktivkohle geklärt und dann filtriert. Das Filtrat wurde  
eingedampft und mit insgesamt 25 cm<sup>3</sup> Wasser auf ein Filter  
gebracht. So wurde als Produkt 0,835 g (60,5% der Theorie)  
1-(3',4',5'-Trimethoxyphenyl)-4-methyl-5-äthyl-7,8-dimethoxy-  
-5H-2,3-benzodiazepin mit einem Schmelzpunkt von  
152 bis 155°C erhalten. Nach dem Umkristallisieren aus wenig  
Isopropanol betrug der Schmelzpunkt 160 bis 162°C. Formel  
C<sub>23</sub>H<sub>28</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub> und Molekulargewicht = 412,5 .

2940483

Beispiel 24

1-(3',4'-Dimethoxyphenyl)-4-methyl-7,8-dimethoxy-  
-5H-2,3-benzodiazepin

Es wurde wie im Beispiel 23 beschrieben gearbeitet,  
jedoch als Ausgangsstoff 2-Acetonyl-3',4,4',5-tetramethoxy-  
benzophenon eingesetzt.

Formel  $C_{20}H_{22}N_2O_4$  , Molekulargewicht = 354,4 und  
Schmelzpunkt = 158 bis 159°C (aus absolutem Äthanol) .

Beispiel 25

1-(4'-Chlorphenyl)-4-methyl-5-äthyl-7,8-dimethoxy-  
-5H-2,3-benzodiazepin

Es wurde wie im Beispiel 23 beschrieben gearbeitet,  
jedoch als Ausgangsstoff 2-(1''-Äthylacetonyl)-4,5-  
-dimethoxy-4'-chlorbenzophenon eingesetzt.

Formel  $C_{20}H_{21}ClN_2O_2$  , Molekulargewicht = 356,9 und  
Schmelzpunkt = 160 bis 162°C (aus Isopropanol) .

Beispiel 26

1-(2'-Chlorphenyl)-4-methyl-5-äthyl-7,8-dimethoxy-  
-5H-2,3-benzodiazepin

Es wurde ein Gemisch aus 10,37 g (28,9 Millimol) 2-(1''-Äthylacetyl)-4,5-dimethoxy-2'-chlorbenzophenon, 10,5 cm<sup>3</sup> Eisessig und 2,65 cm<sup>3</sup> konzentrierter Salzsäure unter Rühren beziehungsweise Schütteln auf 95°C erhitzt. Nach dem Abkühlen auf 60°C wurden 2,14 cm<sup>3</sup> 98%-iges Hydrazinhydrat in Portionen zugesetzt. In die Lösung, deren Temperatur auf 85°C angestiegen war, wurden nach 30 Minuten eine Lösung von 1,44 g Natriumhydroxyd in 4,5 cm<sup>3</sup> Wasser und anschließend 10 cm<sup>3</sup> Methanol hineingerührt. Dann wurde die Lösung in 130 cm<sup>3</sup> Wasser eingegossen und das ausgeschiedene 1-(2'-Chlorphenyl)-4-methyl-5-äthyl-7,8-dimethoxy-5H-2,3-benzodiazepin wurde isoliert. So wurden als Produkt 9,04 g (88% der Theorie) 1-(2'-Chlorphenyl)-4-methyl-5-äthyl-7,8-dimethoxy-5H-2,3-benzodiazepin mit einem Schmelzpunkt von 129 bis 131°C erhalten.

Formel C<sub>20</sub>H<sub>21</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>2</sub> , Molekulargewicht = 356,9 .

Das Rohprodukt konnte aus Äthanol umkristallisiert werden und hatte dann einen Schmelzpunkt von 147 bis 149°C.

Das aus Isopropanol umkristallisierte 1-(2'-Chlorphenyl)-4-methyl-5-äthyl-7,8-dimethoxy-5H-2,3-benzodiazepinrhodanid (Formel C<sub>20</sub>H<sub>22</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>2</sub> . SCN und Molekulargewicht = 425,95) hatte einen Schmelzpunkt von 169 bis 171°C.



Beispiel 27

1-Phenyl-4-methyl-7,8-dimethoxy-5H-2,3-  
-benzodiazepin

Es wurde wie im Beispiel 26 beschrieben gearbeitet,  
jedoch als Ausgangsstoff 2-Acetonyl-4,5-dimethoxy-  
benzophenon eingesetzt.

Formel  $C_{18}H_{18}N_2O_2$  , Molekulargewicht = 294,4 und  
Schmelzpunkt = 169 bis 170°C (aus einem Gemisch  
aus Methanol, Dimethylformamid und Wasser) .

Beispiel 28

1-Benzyl-4-methyl-7,8-dimethoxy-5H-2,3-  
-benzodiazepin

Es wurde zu einer siedenden Lösung von 0,75 g  
(2,4 Millimol) Benzyl-(2-acetonyl-4,5-dimethoxyphenyl)-  
-keton in 20 cm<sup>3</sup> Isopropanol 0,13 cm<sup>3</sup> 98%-iges Hydrazin-  
hydrat zugegeben. Das Gemisch wurde 1 Stunde lang zum  
Sieden erhitzt und dann auf  $\frac{1}{5}$  seines Volumens eingeeengt,  
wobei das 1-Benzyl-4-methyl-7,8-dimethoxy-5H-2,3-  
benzodiazepin kristallin ausfiel.

Formel  $C_{19}H_{20}N_2O_2$  , Molekulargewicht = 308,4 und  
Schmelzpunkt = 116 bis 118°C .

- 57 -

2940483

### Beispiel 29

#### 1-(2'-Jodphenyl)-4-methyl-7,8-dimethoxy-5H- -2,3-benzodiazepin

Es wurde ein Gemisch aus 2,26 g (5,32 Millimol) 2-Acetyl-4,5-dimethoxy-2'-jodbenzophenon, 20 cm<sup>3</sup> Methanol und 0,75 cm<sup>3</sup> 100%-igem Hydrazinhydrat 20 Minuten lang zum Sieden erhitzt und dann eingedampft. Der Rückstand wurde mit Wasser auf ein Filter gebracht. Es wurden 2,2 g des Monohydrazones 1-(2''-Hydrazono-propyl)-4,5-dimethoxy-2'-jodbenzophenon erhalten. Dieses wurde in 20 cm<sup>3</sup> methanolischer Chlorwasserstofflösung gelöst und die Lösung wurde eingedampft. Der Rückstand wurde mit einer 5%-igen Natronlauge alkalisch gemacht, wobei das 1-(2'-Jodphenyl)-4-methyl-7,8-dimethoxy-5H-2,3-benzodiazepin ausfiel. Dieses Produkt wurde abfiltriert und 5-mal mit je 3 cm<sup>3</sup> Wasser gewaschen. Ausbeute: 1,57 g (67,3% der Theorie).

Formel  $C_{18}H_{17}JN_2O_2 \cdot H_2O$ , Molekulargewicht = 438,3 und Schmelzpunkt = nach bei 78°C beginnendem Schrumpfen 115 bis 117°C.

Das aus einem Gemisch aus Äthanol und Äther umkristallisierte 1-(2'-Jodphenyl)-4-methyl-7,8-dimethoxy-5H-2,3-benzodiazepinhydrochlorid (Formel  $C_{18}H_{18}JN_2O_2Cl$  und Molekulargewicht = 456,7) hatte einen Schmelzpunkt von 166 bis 168°C (unter Zersetzung).

2940483

Beispiel 30

1-(2'-Chlorphenyl)-4-methyl-7,8-diäthoxy-5H-  
-2,3-benzodiazepin

Es wurde wie im Beispiel 29 beschrieben gearbeitet, jedoch als Ausgangsstoff 2-Acetyl-4,5-diäthoxy-2'-chlorbenzophenon eingesetzt.

Formel  $C_{20}H_{21}ClN_2O_2$ , Molekulargewicht = 356,9 und  
Schmelzpunkt = 150 bis 152°C (aus Isopropanol).

Beispiel 31

1-(2'-Chlorphenyl)-4-methyl-7,8-dimethoxy-5H-  
-2,3-benzodiazepinhydrochlorid

Es wurde von 2-Acetyl-4,5-dimethoxy-2'-chlorbenzophenon ausgegangen und aus dem nach der Verfahrensweise des Beispiels 26 erhaltenen rohen 1-(2'-Chlorphenyl)-4-methyl-7,8-dimethoxy-5H-2,3-benzodiazepin mit salzsaurem absolutem Alkohol das reine 1-(2'-Chlorphenyl)-4-methyl-7,8-dimethoxy-5H-2,3-benzodiazepinhydrochlorid (Formel  $C_{18}H_{18}ClN_2O_2Cl$ , Molekulargewicht = 365,3 und Zersetzungspunkt = 186 bis 188°C [aus einem Gemisch aus absolutem Äthanol und Äther]) hergestellt.

Beispiel 32

1-(2'-Jodphenyl)-4-methyl-5-äthyl-7,8-dimethoxy-  
-5H-2,3-benzodiazepinhydrochlorid

Es wurde von 2-(1''-Äthylacetyl)-4,5-dimethoxy-  
-2'-jodbenzophenon ausgegangen und nach der Verfahrens-  
weise des Beispiels 26 gearbeitet. Aus dem erhaltenen  
rohen 1-(2'-Jodphenyl)-4-methyl-5-äthyl-7,8-dimethoxy-  
-5H-2,3-benzodiazepin wurde mit salzsaurem absolutem  
Alkohol das reine 1-(2'-Jodphenyl)-4-methyl-5-äthyl-  
-7,8-dimethoxy-5H-2,3-benzodiazepinhydrochlorid  
(Formel  $C_{20}H_{22}N_2O_2Cl$ , Molekulargewicht = 484,8 und  
Schmelzpunkt = 168 bis 170°C {unter Zersetzung}  
[aus absolutem Äthanol und Äther]) hergestellt.

Beispiel 33

1-(2'-Fluorphenyl)-4-methyl-7,8-dimethoxy-5H-  
-2,3-benzodiazepinhydrochlorid

Es wurde von 2-Acetyl-4,5-dimethoxy-2'-fluor-  
benzophenon ausgegangen und wie im Beispiel 26 beschrieben  
gearbeitet. Aus dem rohen 1-(2'-Fluorphenyl)-4-methyl-7,8-  
-dimethoxy-5H-2,3-benzodiazepin wurde das reine  
1-(2'-Fluorphenyl)-4-methyl-7,8-dimethoxy-5H-2,3-benzodia-  
zepinhydrochlorid mit salzsaurem Isopropanol hergestellt.  
(Formel  $C_{18}H_{18}FN_2O_2Cl$ , Molekulargewicht = 348,8 und  
Zersetzungspunkt = 175 bis 178°C [aus einem Gemisch aus  
Isopropanol und Äther]).

Beispiel 34

1-(3',4'-Dimethoxyphenyl)-4,7,8-trimethyl-5-  
-äthyl-5H-2,3-benzodiazepin

(Reinigung über das Rhodanid)

Es wurden 1,33 g wie im Beispiel 1 beschrieben, jedoch aus 1-(3',4'-Dimethoxyphenyl)-3,6,7-trimethyl-4-äthyl-2-benzopyriliumperchlorat hergestelltem rohem 1-(3',4'-Dimethoxyphenyl)-4,7,8-trimethyl-5-äthyl-5H-2,3-benzodiazepin 5 cm<sup>3</sup> chlorwasserstoffhaltiges absolutes Äthanol zugegossen. Die orangefarbene Lösung wurde eingedampft und der Rückstand wurde in 5 cm<sup>3</sup> Wasser gelöst und mit 0,5 g Ammoniumrhodanid versetzt, wobei sich das rhodanwasserstoffsäure Salz 1-(3',4'-Dimethoxyphenyl)-4,7,8-trimethyl-5-äthyl-5H-2,3-benzodiazepinrhodanid ausschied. Es wurde abfiltriert, 6-mal mit je 2 cm<sup>3</sup> Wasser gewaschen und dann getrocknet. So wurden 1,48 g 1-(3',4'-Dimethoxyphenyl)-4,7,8-trimethyl-5-äthyl-5H-2,3-benzodiazepinrhodanidrohprodukt mit einem Schmelzpunkt von 132 bis 134°C erhalten. Nach dem Umkristallisieren aus Isopropanol betrug der Schmelzpunkt 142 bis 144°C. Aus dem umkristallisierten 1-(3',4'-Dimethoxyphenyl)-4,7,8-trimethyl-5-äthyl-5H-2,3-benzodiazepinrhodanid konnte das reine 1-(3',4'-Dimethoxyphenyl)-4,7,8-trimethyl-5-äthyl-5H-2,3-benzodiazepin mit Alkalien oder Ammoniumhydroxyd freigesetzt werden.

Formel C<sub>22</sub>H<sub>26</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> · H<sub>2</sub>O, Molekulargewicht = 368,5 und  
Schmelzpunkt = beginnendes Schrumpfen bei 79°C (aus einem  
Gemisch aus Isopropanol und Wasser) .

Beispiel 35

1-Phenyl-4-methyl-5-äthyl-7,8-dimethoxy-5H-  
-2,3-benzodiazepin

(Reinigung über das Rhodanid)

Es wurde wie im Beispiel 34 beschrieben gearbeitet, jedoch von 1-Phenyl-3-methyl-4-äthyl-6,7-dimethoxy-2-benzopyriliumperchlorat ausgegangen und das reine 1-Phenyl-4-methyl-5-äthyl-7,8-dimethoxy-5H-2,3-benzodiazepinrhodanid aus absolutem Äthanol umkristallisiert. Es hatte einen Schmelzpunkt von 175 bis 177°C. Die freigesetzte Base enthielt Kristallwasser.

Formel  $C_{20}H_{22}N_2O_2 \cdot H_2O$ , Molekulargewicht = 340,4 und Schmelzpunkt = bei 77°C beginnendes Schrumpfen (aus einem Gemisch aus Äthanol und Wasser) .

Beispiel 36

1-Benzyl-4,5-dimethyl-7,8-dimethoxy-5H-2,3-  
-benzodiazepin

Es wurde ein Gemisch aus 1,11 g (3,6 Millimol) 1-Benzal-3,4-dimethyl-6,7-dimethoxyisochromen ~~beziehungswiese 1-Benzal-3,4-dimethyl-6,7-dimethoxyisochromen~~, 5,5 cm<sup>3</sup> Isopropanol und 0,25 cm<sup>3</sup> (5,2 Millimol) 98%-igem Hydrazinhydrat 3 Stunden lang zum Sieden erhitzt und dann abgekühlt, wobei sich das 1-Benzyl-4,5-dimethyl-7,8-dimethoxy-5H-2,3-benzodiazepinprodukt in reiner Form abschied.

2940483

Formel  $C_{20}H_{22}N_2O_2$  , Molekulargewicht = 322,4 und  
Schmelzpunkt = 136 bis 138°C (aus Isopropanol) .

Das als Ausgangsstoff verwendete 1-Benzal-3,4-dimethyl-  
-6,7-dimethoxyisochromen ~~beziehungsweise 1-Benzal-3,4-~~  
~~-dimethyl-6,7-dimethoxyisochromen~~ ist wie folgt hergestellt  
worden:

Es wurde ein Gemisch aus 2,08 g (10 Millimol)  
 $\alpha$ -(Methyl)- $\alpha$ -(3,4-dimethoxyphenyl)-aceton,  
1,36 g (10 Millimol) Phenylelessigsäure und 20 g Polyphosphor-  
säure 10 Minuten lang auf 100°C gehalten. Dann wurde das  
viskose Reaktionsgemisch in 100 cm<sup>3</sup> Wasser gelöst, der  
pH-Wert der gelbbraunen Lösung mit festem Natriumcarbonat  
auf 6 eingestellt und dadurch das rohe 1-Benzal-3,4-  
-dimethyl-6,7-dimethoxyisochromen beziehungsweise  
1-Benzal-3,4-dimethyl-6,7-dimethoxyisochromon gefällt.  
So wurden 2,16 g (70% der Theorie) 1-Benzal-3,4-dimethyl-  
-6,7-dimethoxyisochromen beziehungsweise 1-Benzal-3,4-  
-dimethyl-6,7-dimethoxyisochromon erhalten, das nach dem  
Umkristallisieren aus Äthanol einen Schmelzpunkt von  
158 bis 160°C hatte.

- 63 -  
- 47 -

2940483

Beispiel 37

1-Benzyl-4-methyl-5-äthyl-7,8-dimethoxy-5H-  
-2,3-benzodiazepin

Es wurde wie im Beispiel 36 beschrieben gearbeitet,  
jedoch als Ausgangsstoff 1-Benzal-3-methyl-4-äthyl-6,7-  
-dimethoxyisochromen ~~beziehungsweise 4-Benzal-3-methyl-  
-4-äthyl-6,7-dimethoxyisochromen~~ eingesetzt.

Formel  $C_{21}H_{24}N_2O_2$  , Molekulargewicht = 336,4 und  
Schmelzpunkt = 133 bis 135°C (aus Isopropanol) .

- 48 -

030018/0685



Beispiel 38

1-(3',4'-Dimethoxyphenyl)-4-methyl-5-äthyl-7-hydroxy-8-methoxy-5H-2,3-benzodiazepin

- a) Es wurden einer Lösung von 115 g (0,325 Mol) 1-(3',4'-Dimethoxyphenyl)-3-methyl-4-äthyl-7-methoxy-6H-2-benzopyran-6-on in 115 cm<sup>3</sup> Eisessig bei 80 bis 100°C während 5 Minuten unter Rühren beziehungsweise Schütteln 34,5 cm<sup>3</sup> 98%-iges Hydrazinhydrat zugetropft. Die Lösung wurde 1 Stunde lang auf einem Wasserbad auf 95 bis 100°C gehalten und dann mit 140 cm<sup>3</sup> einer 2%-igen Natronlauge verdünnt und abgekühlt. Das 1-(3',4'-Dimethoxyphenyl)-4-methyl-5-äthyl-7-hydroxy-8-methoxy-5H-2,3-benzodiazepin fiel in Form von cremefarbenen Kristallen aus. Diese wurden abfiltriert, 4-mal mit je 50 cm<sup>3</sup> Wasser gewaschen und dann getrocknet. Es wurden 111,7 g 1-(3',4'-Dimethoxyphenyl)-4-methyl-5-äthyl-7-hydroxy-8-methoxy-5H-2,3-benzodiazepinrohprodukt mit einem Schmelzpunkt von 210 bis 212°C erhalten. Zur Reinigung wurde dieses in 223 cm<sup>3</sup> heißem Dimethylformamid gelöst und die Lösung wurde mit 2 g Aktivkohle geklärt. Nach dem Filtrieren wurde die Aktivkohle 3-mal mit je 50 cm<sup>3</sup> Dimethylformamid gewaschen und die Waschflüssigkeit wurde der Lösung zugesetzt. Die Lösung wurde mit 1 300 cm<sup>3</sup> destilliertem Wasser

verdünnt, wobei sich das reine 1-(3',4'-Dimethoxyphenyl)-4-methyl-5-äthyl-7-hydroxy-8-methoxy-5H-2,3-benzodiazepinprodukt ( $C_{21}H_{24}N_2O_4$  [Molekulargewicht = 368,4]) kristallin abschied. Ausbeute = 110,35 g (92,3% der Theorie), Schmelzpunkt = 210 bis 212°C und gaschromatographisch gemessene Reinheit = über 99%. Das aus Isopropanol umkristallisierte 1-(3',4'-Dimethoxyphenyl)-4-methyl-5-äthyl-7-hydroxy-8-methoxy-5H-2,3-benzodiazepinhydrochlorid ( $C_{21}H_{25}N_2O_4Cl$ ) hatte einen Zersetzungspunkt von 218 bis 220°C.

- b) Es wurden einer auf 80 bis 100°C erwärmten Suspension von 4,35 g (0,01 Mol) 1-(3',4'-Dimethoxyphenyl)-3-methyl-4-äthyl-6-hydroxy-7-methoxy-2-benzopyriliumbromid in 15 cm<sup>3</sup> einer 50%-igen Essigsäure unter Rühren beziehungsweise Schütteln 1,2 cm<sup>3</sup> 98%-iges Hydrazinhydrat zugetropft. Dann wurden dem Reaktionsgemisch bei 90 bis 100°C 200 cm<sup>3</sup> einer 10%-igen Natriumchloridlösung zugesetzt, worauf das 1-(3',4'-Dimethoxyphenyl)-4-methyl-5-äthyl-7-hydroxy-8-methoxy-5H-2,3-benzodiazepinrohprodukt ausfiel. Es wurde zur Reinigung in Dimethylformamid oder Äthanol gelöst und dann mit Wasser gefällt. Die Ausbeute betrug 92 bis 95% der Theorie und der Schmelzpunkt war 210 bis 212°C. Die Substanz zeigte mit dem wie unter dem vorstehenden Abschnitt a) beschriebenen hergestellten Produkt keine Schmelzpunkterniedrigung.

- c) Es wurde wie unter dem obigen Abschnitt a) beschrieben gearbeitet, jedoch an Stelle des Eisessigs das 10-fache Volumen Methanol verwendet und die Lösung nach 1 Stunde langem Erhitzen zum Sieden eingedampft. Nach gegebenenfalls erfolgreichem Behandeln des Rückstandes mit Wasser wurde er in der unter dem vorstehenden Abschnitt b) beschriebenen Weise aus seiner Lösung in Dimethylformamid mit Wasser gefällt. Ausbeute = 95% der Theorie und Schmelzpunkt = 210 bis 212°C.

In der im Beispiel 38, Abschnitte a) bis c) beschriebenen Weise wurden weitere Hydroxygruppen aufweisende erfindungsgemäße 5H-2,3-Benzodiazepinderivate hergestellt.

Beispiel 39

1-(3'-<sup>Hg, 4g</sup>~~Methoxy~~-4'-<sup>mc, 4h</sup>~~hydroxy~~phenyl)-4-methyl-5-äthyl-  
-7,8-dimethoxy-5H-2,3-benzodiazepin

Formel  $C_{21}H_{24}N_2O_4$ , Molekulargewicht = 368,4 und  
Schmelzpunkt = 130 bis 132°C (aus einem Gemisch von  
Äthanol und Wasser).

Beispiel 40

1-(4'-Methoxy-3'-hydroxyphenyl)-4-methyl-5-äthyl-  
-7-methoxy-8-hydroxy-5H-2,3-benzodiazepin

Formel  $C_{20}H_{22}N_2O_4$ , Molekulargewicht = 354,4 und  
Schmelzpunkt = 143 bis 145°C (aus einem Gemisch aus  
Äthanol und Wasser).

Das aus Isopropanol umkristallisierte 1-(4'-Methoxy-  
-3'-hydroxyphenyl)-4-methyl-5-äthyl-7-methoxy-8-hydroxy-  
-5H-2,3-benzodiazepinperchlorat ( $C_{20}H_{23}N_2O_4ClO_4$ ) hatte  
einen Zersetzungspunkt von 196 bis 198°C.

Beispiel 41

1-(3'-<sup>Hydr</sup>~~methoxy~~-4'-<sup>meth</sup>~~hydroxy~~phenyl)-4-methyl-5-äthyl-7-  
-hydroxy-8-methoxy-5H-2,3-benzodiazepin

Formel  $C_{20}H_{22}N_2O_4$ , Molekulargewicht = 354,4 und  
Schmelzpunkt = 210 bis 212°C [unter Zersetzung] (aus  
einem Gemisch aus Dimethylformamid und Wasser).

Beispiel 42

1-(3',4'-Dihydroxyphenyl)-4-methyl-5-äthyl-7-  
-hydroxy-8-methoxy-5H-2,3-benzodiazepin

Formel  $C_{19}H_{20}N_2O_4$ , Molekulargewicht = 340,4 und  
Zersetzungspunkt = 254 bis 255°C (aus einem Gemisch  
aus Dimethylformamid und Wasser).

Zersetzungspunkt des 1-(3',4'-Dihydroxyphenyl)-4-  
-methyl-5-äthyl-7-hydroxy-8-methoxy-5H-2,3-benzo-  
diazepinhydrobromides = 206 bis 208°C.

Beispiel 43

1-(3'-Methoxy-4'-hydroxyphenyl)-4-methyl-5-äthyl-  
-7,8-dihydroxy-5H-2,3-benzodiazepin

Formel  $C_{19}H_{20}N_2O_4$ , Molekulargewicht = 340,4 und  
Zersetzungspunkt = 252 bis 253°C (aus einem Gemisch  
aus Dimethylformamid und Wasser).

Das 1-(3'-Methoxy-4'-hydroxyphenyl)-4-methyl-5-äthyl-  
-7,8-dihydroxy-5H-2,3-benzodiazepinbisulfat ( $C_{19}H_{21}N_2O_4HSO_4$ )  
hatte einen Zersetzungspunkt von 195 bis 198°C (aus Äthyl-  
acetat).

Beispiel 44

1-(3',4'-Dihydroxyphenyl)-4-methyl-5-äthyl-  
-7,8-dihydroxy-5H-2,3-benzodiazepin

Formel  $C_{18}H_{18}N_2O_4$ , Molekulargewicht = 326,3 und  
Zersetzungspunkt = 250 bis 251°C (aus einem Gemisch  
aus Dimethylformamid und Wasser).

Das aus Isopropanol umkristallisierte 1-(3',4'-  
-Dihydroxyphenyl)-4-methyl-5-äthyl-7,8-dihydroxy-5H-2,3-  
-benzodiazepinhydrochlorid ( $C_{18}H_{19}N_2O_4Cl$ ) hatte einen  
Zersetzungspunkt von 268 bis 270°C.

Beispiele 45 bis 50

Acetylierung von 1-Phenyl-5H-2,3-benzodiazepin-  
derivaten der allgemeinen Formel I mit mindestens  
1 phenolischen Hydroxygruppe

Es wurden 5 Millimol des 1 oder mehrere phenolische  
Hydroxygruppen aufweisenden wie in den obigen Beispie-  
len 38 bis 44 beschrieben erhaltenen passenden  
1-Phenyl-5H-2,3-benzodiazepinderivates der allgemeinen  
Formel I in 5 cm<sup>3</sup> wasserfreiem Pyridin suspendiert. Zur  
Suspension wurde bei 20 bis 25°C die  $1\frac{1}{2}$ -fache Menge  
Essigsäureanhydrid, bezogen auf die für die  
phenolische(n) Hydroxygruppe(n) erforderliche Menge,  
zugegeben. Das Reaktionsgemisch erwärmte sich kaum  
und wurde schnell zu einer klaren Lösung. Diese wurde

5 bis 20 Stunden lang bei 20 bis 25°C stehengelassen und dann wurde das Acetylderivat mit 50 cm<sup>3</sup> Wasser gefällt. Zweckmäßig wurde das Rohprodukt aus Isopropanol oder wäbrigem Isopropanol umkristallisiert. Statt Essigsäureanhydrid konnte auch Acetylchlorid verwendet werden und statt in Pyridin als Reaktionsmedium konnte auch in Triäthylamin oder in alkalicarbonathaltigem Benzol, Aceton oder Dimethylformamid gearbeitet werden.

Die einzelnen so erhaltenen Verbindungen werden im folgenden beschrieben.

Beispiel 45

1-(3',4'-Dimethoxyphenyl)-4-methyl-5-äthyl-  
-7-acetoxy-8-methoxy-5H-2,3-benzodiazepin  
Schmelzpunkt = 175 bis 176°C.

Beispiel 46

1-(3'-Methoxy-4'-acetoxyphenyl)-4-methyl-5-äthyl-  
-7-methoxy-8-acetoxy-5H-2,3-benzodiazepin  
Schmelzpunkt = 178 bis 180°C.

Beispiel 47

1-(3'-Methoxy-4'-acetoxyphenyl)-4-methyl-5-äthyl-  
-7-acetoxy-8-methoxy-5H-2,3-benzodiazepin  
~~[4-(4'-Methoxy-3'-acetoxyphenyl)-4-methyl-5-äthyl-7-~~  
~~-acetoxy-8-methoxy-5H-2,3-benzodiazepin]~~  
Schmelzpunkt = 168 bis 170°C.

Beispiel 48

1-(3',4'-Diacetoxyphenyl)-4-methyl-5-äthyl-7-  
-acetoxy-8-methoxy-5H-2,3-benzodiazepin  
Schmelzpunkt = 153 bis 155°C.

Beispiel 49

1-(3'-Methoxy-4'-acetoxyphenyl)-4-methyl-5-äthyl-  
-7,8-diacetoxy-5H-2,3-benzodiazepin  
Schmelzpunkt = 162 bis 164°C.

Beispiel 50

1-(3',4'-Diacetoxyphenyl)-4-methyl-5-äthyl-  
-7,8-diacetoxy-5H-2,3-benzodiazepin  
Schmelzpunkt = 120 bis 122°C



Beispiel 51

1-(3'-<sup>Hydr</sup>Methoxy-4'-<sup>meth</sup>hydroxyphenyl)-4-methyl-5-äthyl-  
-7-hydroxy-8-methoxy-5H-2,3-benzodiazepin  
~~[4-(4'-Methoxy-3'-hydroxyphenyl)-4-methyl-5-äthyl-  
-7-hydroxy-8-methoxy-5H-2,3-benzodiazepin]~~

Es wurde ein Gemisch aus 0,44 g wie im Beispiel 47 an-  
gegeben erhaltenem 1-(3'-<sup>Hydr</sup>Methoxy-4'-<sup>meth</sup>acetoxyphenyl)-4-  
-methyl-5-äthyl-7-acetoxy-8-methoxy-5H-2,3-benzodiazepin  
~~[4-(4'-Methoxy-3'-acetoxyphenyl)-4-methyl-5-äthyl-7-  
-acetoxy-8-methoxy-5H-2,3-benzodiazepin]~~, 8 cm<sup>3</sup> Äthanol,  
8 cm<sup>3</sup> Wasser und 0,4 g Kaliumhydroxyd 15 Minuten lang in  
einer Stickstoffatmosphäre gerührt beziehungsweise ge-  
schüttelt und dann wurden 50 cm<sup>3</sup> einer 20%-igen Natrium-  
chloridlösung und 0,6 g Ammoniumchlorid zugegeben. Der  
entstandene Niederschlag wurde abgetrennt und aus 7,5 cm<sup>3</sup>  
20%-igem wäbrigem Dimethylformamid umkristallisiert. So wurde  
0,23 g reines 1-(3'-Methoxy-4'-hydroxyphenyl)-4-methyl-  
-5-äthyl-7-hydroxy-8-methoxy-5H-2,3-benzodiazepin  
~~[4-(4'-<sup>Hydr</sup>Methoxy-3'-<sup>meth</sup>hydroxyphenyl)-4-methyl-5-äthyl-7-  
-hydroxy-8-methoxy-5H-2,3-benzodiazepin]~~ mit einem Zer-  
setzungspunkt von 210 bis 212°C erhalten. Dieses Produkt  
war mit dem Produkt des Beispiels 41 identisch und zeig-  
te mit diesem keine Schmelzpunktserniedrigung.

Beispiel 52

1-(3',4'-Dimethoxyphenyl)-5-äthyl-7,8-dimethoxy-  
-5H-2,3-benzodiazepin

Die aus dem wie im Beispiel 16 beschriebenen erhaltenen 1-(3,4'-Dimethoxyphenyl)-5-äthyl-7,8-dimethoxy-5H-2,3-benzodiazepin-4-carbonsäureäthylester durch Hydrolyse leicht herstellbare 1-(3',4'-Dimethoxyphenyl)-5-äthyl-7,8-dimethoxy-5H-2,3-benzodiazepin-4-carbonsäure (Zersetzungspunkt: 133 bis 135°C) wurde in siedendem Dimethylformamid schnell decarboxyliert, wodurch das 1-(3',4'-Dimethoxyphenyl)-5-äthyl-7,8-dimethoxy-5H-2,3-benzodiazepin erhalten wurde.

Formel  $C_{21}H_{24}N_2O_4$  , Molekulargewicht = 368,4 und  
Schmelzpunkt = 159 bis 161°C (aus Isopropanol).

Beispiel 53

1-(3',4'-Dimethoxyphenyl)-4-formyl-5-äthyl-7,8-  
-dimethoxy-5H-2,3-benzodiazepin

Es wurden zu einer Suspension von 19,1 g (0,05 Mol) analog wie im Beispiel 38 beschriebenen erhaltenem 1-(3',4'-Dimethoxyphenyl)-4-methyl-5-äthyl-7,8-dimethoxy-5H-2,3-benzodiazepin in 150 cm<sup>3</sup> 80%-igem wasserhaltigem Dioxan bei einer Innentemperatur von 84 bis 87°C unter Rühren beziehungsweise Schütteln während 90 Minuten 6,05 g Selen-dioxyd zugegeben. Das metallische Selen wurde durch Klären entfernt, die weingelbe Lösung wurde unter Vakuum eingedampft und der viskose Rückstand wurde mit 100 cm<sup>3</sup> Wasser

vermischt. Dabei fiel das 1-(3',4'-Dimethoxyphenyl)-4-formyl-5-äthyl-7,8-dimethoxy-5H-2,3-benzodiazepinprodukt als gelbes Pulver aus. Es wurde 5-mal mit je 10 cm<sup>3</sup> Wasser gewaschen und in einem Vakuumschrank getrocknet. So wurden 19,3 g (97,5% der Theorie) 1-(3',4'-Dimethoxyphenyl)-4-formyl-5-äthyl-7,8-dimethoxy-5H-2,3-benzodiazepinrohprodukt mit einem Schmelzpunkt von 103 bis 105°C erhalten.

Formel C<sub>22</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>, Molekulargewicht = 396,45 und Schmelzpunkt = 108 bis 110°C (aus einem Gemisch aus Aceton und Cyclohexan).

#### Beispiele 54 bis 62

Aus dem wie im Beispiel 38 beschrieben erhaltenen 1-(3,4-Dimethoxyphenyl)-4-methyl-5-äthyl-7-hydroxy-8-methoxy-5H-2,3-benzodiazepin wurden durch in an sich bekannter Weise vorgenommenes Alkylieren beziehungsweise Aralkylieren der phenolischen Hydroxygruppe die folgenden 5H-2,3-Benzodiazepinderivate hergestellt.

#### Beispiel 54

1-(3',4'-Dimethoxyphenyl)-4-methyl-5-äthyl-7-n-butoxy-8-methoxy-5H-2,3-benzodiazepin

Formel C<sub>25</sub>H<sub>32</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>, Molekulargewicht = 424,5 und Schmelzpunkt = 147 bis 150°C (aus Isopropanol).

Beispiel 55

1-(3',4'-Dimethoxyphenyl)-4-methyl-5-äthyl-7-  
-isopropoxy-8-methoxy-5H-2,3-benzodiazepin

Formel  $C_{24}H_{30}N_2O_4$  , Molekulargewicht = 410,5 und  
Schmelzpunkt = 109 bis 111°C (aus Isopropanol).

Beispiel 56

1-(3',4'-Dimethoxyphenyl)-4-methyl-5-äthyl-7-  
-(3''-dimethylamino-n-propoxy)-8-methoxy-5H-  
-2,3-benzodiazepin

Formel  $C_{26}H_{35}N_3O_4$  , Molekulargewicht = 453,6 und  
Schmelzpunkt = 126 bis 128°C (aus Isopropanol).

Beispiel 57

1-(3',4'-Dimethoxyphenyl)-4-methyl-5-äthyl-7-sek.-  
-butoxy-8-methoxy-5H-2,3-benzodiazepin

Formel  $C_{25}H_{32}N_2O_4$  , Molekulargewicht = 424,5 und  
Schmelzpunkt = 130 bis 132°C (aus 50%-igem wäßrigem  
Äthanol).

Beispiel 58

1-(3',4'-Dimethoxyphenyl)-4-methyl-5-äthyl-7-  
-äthoxy-8-methoxy-5H-2,3-benzodiazepin

Formel  $C_{23}H_{28}N_2O_4$  , Molekulargewicht = 396,4 und  
Schmelzpunkt = 125 bis 127°C (aus 50%-igem wäßrigem  
Äthanol).

Beispiel 59

1-(3',4'-Dimethoxyphenyl)-4-methyl-5-äthyl-7-n-  
propoxy-8-methoxy-5H-2,3-benzodiazepin

Formel  $C_{24}H_{30}N_2O_4$  , Molekulargewicht = 410,5 und  
Schmelzpunkt = 110 bis 112°C (aus 50%-igem wäßrigem  
Äthanol).

Beispiel 60

1-(3',4'-Dimethoxyphenyl)-4-methyl-5-äthyl-7-  
-(2''-diäthylaminoäthoxy)-8-methoxy-5H-2,3-  
-benzodiazepindihydrochlorid

Formel  $C_{27}H_{39}N_3O_4Cl_2$  , Molekulargewicht = 540,5 und  
Zersetzungspunkt = 159 bis 162°C (aus Isopropanol).

- 77 -  
- 61 -

2940483

Beispiel 61

1-(3',4'-Dimethoxyphenyl)-4-methyl-5-äthyl-7-  
-(2''-chlorbenzyloxy)-8-methoxy-5H-2,3-  
-benzodiazepin

Formel  $C_{28}H_{29}N_2O_4Cl$ , Molekulargewicht 493,0 und  
Schmelzpunkt = 150 bis 151°C (aus 80%-igem wasser-  
haltigem Äthanol).

Beispiel 62

1-(3',4'-Dimethoxyphenyl)-4-methyl-5-äthyl-7-  
-carbäthoxymethoxy-8-methoxy-5H-2,3-benzodia-  
zepin

Formel  $C_{25}H_{30}N_2O_6$ , Molekulargewicht 454,5 und  
Schmelzpunkt = 141 bis 142°C (aus 50%-igem wäß-  
rigem Äthanol).

Patentansprüche

030018/0685

ORIGINAL INSPECTED